



PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/145698>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

The background of the cover is a dark, textured maroon. Overlaid on this are several circular, organic forms. The most prominent one in the lower center is a large circle with a white, lace-like interior. Inside this circle are smaller, dark, star-like or insect-like shapes with red, spiky appendages. A thick, dark, wavy line meanders through the white area. The outer edge of this circle is defined by a dense ring of small, red, needle-like or hair-like protrusions. Above it, a smaller, similar but less distinct circular form is visible. To the left, another circular shape is partially seen. The overall effect is one of intricate, almost microscopic or cellular detail.

Diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Bas Keijser

Diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

*Diagnostiek en behandeling
bij cytologische verdenking op
cervicale intra-epitheliale neoplasie*

Diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

*Diagnostiek en behandeling
bij cytologische verdenking op
cervicale intra-epitheliale neoplasie*

Een wetenschappelijke proeve op het gebied van
de Medische Wetenschappen

Proefschrift
ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Katholieke Universiteit Nijmegen,
volgens besluit van het College van Decanen
in het openbaar te verdedigen op
dinsdag 7 december 1993, des namiddags te 3.30 uur precies

door

Karel Gabriël Gerardus (Bas) Keijser
geboren te Zutphen

1993
Universiteitsdrukkerij Nijmegen

Promotor: Prof.Dr. R. Rolland

omslag: wandkleed "Cellen" Mw. C. Keijser-Rosendaal
omslagontwerp: Marlu Ackermans-de Leeuw

De uitgave van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door een geldelijke bijdrage van de firma Entermed BV te Linschoten.

Inhoudsopgave

Lijst van gebruikte afkortingen	v
---------------------------------------	---

Voorwoord	vii
-----------------	-----

Deel I Algemene Beschouwing

Hoofdstuk 1 De cervix uteri en cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Anatomie en histologie van de cervix	3
De transformatiezone	5
squameuze metaplasie	
cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Het "natuurlijk" verloop van de cervicale intra-epitheliale neoplasie	7
Risicofactoren voor het ontstaan van dysplasie en cervixcarcinoom	9
sexueel gedrag	
vaginale infecties	
roken	
verminderde immuniteit	
Het opsporen van dysplasie en invasief cervixcarcinoom	11
het cyto-morfologisch onderzoek	
Het advies tot vervolgonderzoek bij afwijkende cytologische bevindingen	15
Het bevolkingsonderzoek	17
De sensitiviteit en specificiteit van de cervixuitstrijk als screeningsmethode	18
Nieuwe beoordelingstechnieken	19
Cervicografie	21
Samenvatting	21

Hoofdstuk 2 De diagnostiek van cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Inleiding	23
Het bioprt	23
ongericht biopteren	
colposcopisch gericht biopteren	
de conusbiopsie	
de endocervixcurettage	
diathermische-lusexcisie	
Samenvatting	31

Hoofdstuk 3 De behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Inleiding	33
Excisietechnieken	33

Deconstructietechnieken	36
Samenvatting	38
 Hoofdstuk 4 Complicaties die kunnen optreden als gevolg van diagnostiek en behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Inleiding	39
Per- en postoperatieve complicaties	39
Secundaire complicaties	40
Complicaties van de afzonderlijke behandelingstechnieken	40
conisatie	
cryocoagulatie en laservaporisatie	
Samenvatting	41
 Hoofdstuk 5 De controle van patiënten behandeld voor een cervicale intra-epitheliale neoplasie	
Inleiding	43
Beoordeling chirurgische snijvlakken	43
Endocervixcurettage	44
Colposcopisch onderzoek	44
Cytologisch onderzoek	45
Samenvatting	45
 Hoofdstuk 6 Verantwoording van de studie	
Inleiding	47
Verantwoording	48
Vraagstelling	49
 Deel II Opzet van het onderzoek	
 Hoofdstuk 7 Patiëntenpopulatie	
Inleiding	53
Cytologie-classificatie	54
Leeftijd	55
Het colposcopisch zicht op de transformatiezone	56
 Hoofdstuk 8 Techniek en methode	
Diathermie	57
inleiding	
basisprincipes electrochirurgie	
de electrochirurgische unit	
electrochirurgisch snijden	
coaguleren	
blend snijden	
veiligheidsaspecten	

Diathermische-lusexcisie van de transformatiezone	60
inleiding	
diathermische-lusexcisie	
Histologische diagnose	63
Statistische methoden	63

Deel III Resultaten van het onderzoek

Hoofdstuk 9 De diagnostiek van cervicale intra-epitheliale neoplasie Het colposcopisch gericht biopt versus de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Inleiding	67
Resultaten van het colposcopisch gericht biopt	67
Resultaten van de diathermische-lusexcisie	70
Discussie	73
Conclusie	74

Hoofdstuk 10 Cytologische verdenking versus histologische diagnose

Inleiding	75
De cytologische verdenking op geringe dysplasie	76
De cytologische verdenking op matige dysplasie	76
De cytologische verdenking op ernstige dysplasie	76
De cytologische verdenking op carcinoma in situ	77
De cytologische verdenking op (micro-)invasief carcinoom	77
Het cytologische beeld voorafgaand aan het micro-invasief cervixcarcinoom	77
Het cytologisch beeld voorafgaand aan het invasief cervixcarcinoom	78
Discussie	78
Conclusie	79

Hoofdstuk 11 Behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie door diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Inleiding	81
Controle-schema cytologische follow-up	81
Resultaten van het cytologisch onderzoek	82
cytologische controle 3 maanden na behandeling	
cytologische controle 6 maanden na behandeling	
follow-up per 1 juli 1992	
De resultaten van de tweede behandeling	86
uterusextirpatie na diathermische-lusexcisie	
de behandeling van het micro-invasieve cervixcarcinoom	
de behandeling van het invasieve cervixcarcinoom	
De cervixuitsrijk als controle na diathermisch-lusexcisie	88
de controle-uitsrijk met een afwijkend cytologisch beeld	
de controle-uitsrijk zonder endocervicaalcylindrische cellen	

Factoren die de resultaten van de diathermische-lusexcisie kunnen beïnvloeden	90
het zicht op de transformatiezone	
het zicht op de transformatiezone, de excisie-techniek en het resultaat van de behandeling	
ervaring en werkwijze operateur	
Discussie	94
Conclusie	96

Hoofdstuk 12 Complicaties ten gevolge van diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Inleiding	97
Per- en postoperatieve complicaties	97
Secundaire complicaties	98
Discussie	100
Conclusie	100

Deel IV Slotbeschouwing

Hoofdstuk 13

Algemene discussie	103
General discussion	107

Samenvatting	111
Summary	117

Referenties	123
-----------------------	-----

Dankwoord	135
---------------------	-----

Curriculum vitae	136
----------------------------	-----

Lijst van gebruikte afkortingen

AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
AZN	Academisch Ziekenhuis Nijmegen
CIN	Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie
DES	Diëthylstilbestrol
DLE	Diathermy Loop Excision
DNA	Desoxyribose Nucleic Acid
EVAC	Evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van Cervixcarcinoom
HIV	Humaan Immunodeficiëntievirus
HPV	Humaan Papillomavirus
KOPAC	Kwaliteit, Ontstekingsverschijnselen, Plaveiselepitheel, Andere afwijkingen, Cylinderepitheel
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LOK	Landelijk Overlegorgaan Kankercentra
LVR	Landelijke Verloskundige Registratie
NSCJ	New Squamo-Columnar Junction
OSCJ	Original Squamo-Columnar Junction
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
ROC	Receiving Operating Characteristic
SCJ	Squamo-Columnar Junction
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SOA	Sexueel Overdraagbare Aandoening

Voorwoord

In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 700 vrouwen een cervixcarcinoom vastgesteld (LOK; "first report of the netherlands cancer registry": 703 invasieve cervixcarcinomen in 1989). Een deel wordt gediagnostiseerd door onderzoek in verband met klachten en een deel zal "per toeval" worden ontdekt, doordat in een cervixuitstrijk afwijkende cellen worden gezien. Een afstrijk van de cervix (het "uitstrijkje") geeft de mogelijkheid oppervlakte-epitheelcellen van de cervix microscopisch te bekijken en afwijkende cellen te signaleren. Een landelijk bevolkingsonderzoek met het oog op de vroege opsporing van het cervixcarcinoom door het regelmatig afnemen van een cervixuitstrijk is sedert 1985 in Nederland door de overheid georganiseerd. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 800.000 cervixuitstrijken afgenomen (PALGA 1990: 781.475 uitstrijken), deels in het kader van het bevolkingsonderzoek, deels op verzoek van de patiënte of op initiatief van de arts. Bij ongeveer 3 % (PALGA 1990: 22.842) zal het uitstrijkje beoordeeld worden als passend bij een cervicale intra-epitheliale neoplasie. "Cervixcarcinoom" is een histologische diagnose, omdat het invasieve karakter van het proces alleen door histologisch onderzoek kan worden vastgesteld. Indien de bevindingen van de uitstrijk wijzen op een epitheliale afwijking, zal de uitstrijk gevolgd worden door verdere diagnostiek en behandeling.

Voor de diagnostiek en behandeling van de cervicale intra-epitheliale neoplasie en het cervixcarcinoom zijn in de loop der tijd verschillende technieken ontwikkeld. Hierbij was het streven om de histologische diagnose zo volledig mogelijk te stellen en de daarna volgende behandeling zo effectief en zo eenvoudig mogelijk te laten zijn. Met name de sterke toename van het aantal uitstrijken en de daarmee gepaard gaande stijging van het aantal uitstrijken verdacht voor cervicale intra-epitheliale neoplasie bij jonge vrouwen versterkte de behoefte aan eenvoudige technieken voor verdere diagnostiek en behandeling.

Tijdens de colposcopie cursus van Cartier in Parijs (1980) maakten Kenemans en De Haan, destijds gynaecoloog en gynaecoloog-in-opleiding in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen (AZN) St.-Radboud, kennis met de diathermische lus. Hiermee kan op eenvoudige wijze weefsel van de cervix worden verwijderd. Na hun terugkomst werd de diathermische lus in het AZN geïntroduceerd voor diagnostiek en behandeling van patiënten bij wie cytologische verdenking bestond op een cervicale intra-epitheliale neoplasie. Zij wilden nagaan of de diathermische lus de bestaande technieken kon vervangen. Nadat aanvankelijk diagnostiek

en behandeling gescheiden werden verricht, werd de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone ingevoerd met het doel diagnostiek en behandeling gecombineerd uit te voeren.

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van de ervaringen met de diathermische-lusexcisie die in tien jaar zijn opgedaan, en op grond van de resultaten zullen conclusies worden getrokken aangaande de waarde van de techniek voor patiënten met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk.

Voordat de techniek van de diathermische-lusexcisie en de resultaten van het onderzoek besproken worden zal in een algemene beschouwing worden ingegaan op enkele aspecten die betrekking hebben op het ontstaan van cervicale intra-epitheliale neoplasie en cervixcarcinoom en het opsporen ervan. Tevens zullen de meest gangbare technieken voor diagnostiek en behandeling worden besproken. Daarnaast zal ook aandacht worden geschonken aan mogelijk te verwachten complicaties hierbij en de wijze waarop de effectiviteit van de behandeling kan worden gecontroleerd.

DEEL I

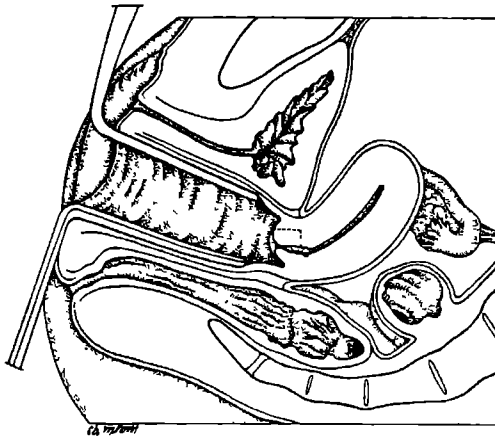
Algemene beschouwing

Hoofdstuk 1

De cervix uteri en cervicale intra-epitheliale neoplasie

Anatomie en histologie van de cervix uteri

De cervix uteri is het distale deel van de uterus en is gelegen in het proximale deel van de vagina (figuur 1.1). Het oppervlak van de cervix is zichtbaar in de vagina, wanneer deze door middel van een speculum is geopend. Het zichtbare deel van de cervix wordt portio vaginalis genoemd en is omsloten door de fornix anterior, de fornix posterior en de fornices laterales. In de portio vaginalis bevindt zich het ostium externum, de toegang tot het endocervixkanaal, dat de verbinding vormt tussen de vagina en het cavum uteri. De overgang van cervix naar corpus uteri wordt gevormd door een vernauwing, het ostium internum.



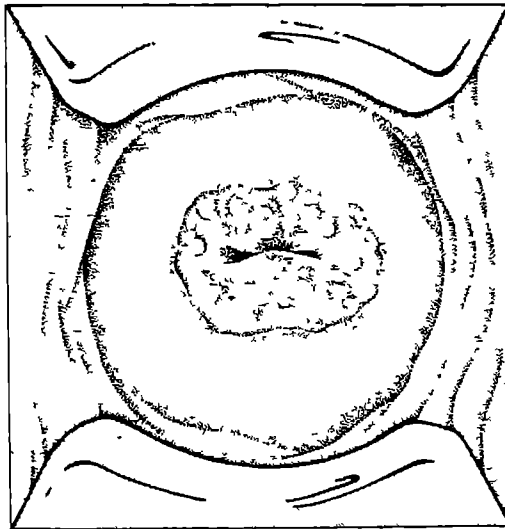
*Figuur 1.1: overlangse doorsnede van de uterus en de vagina
(detailtekening van de cervix: figuur 1.3)*

De cervix is te verdelen in:

endocervix: deze omvat het endocervixkanaal, waarvan de wand is bekleed met eenlagig cilindrisch epitheel. De wand is zeer sterk geplooid, waardoor zich buisvormige structuren en crypten kunnen vormen. Een andere benaming hiervoor is "epitheelinvaginaties". Er bevinden zich in de endocervix echter geen klieren volgens de klassieke definitie, want er zijn geen aparte afvoergangen. De openingen die vaak worden waargenomen bij het colposcopisch onderzoek en waaruit slijm komt, zijn vernauwingen die ter hoogte van de ingang van de crypten zijn ontstaan door het squameus metaplastisch proces in het epitheel aldaar. Na volledige afsluiting van de ingang van een crypte ontstaat slijmophoping in de dan gevormde holte. Het slijm droogt in en als restverschijnsel wordt aan het oppervlak een geel bolletje waargenomen. Dit fenomeen is bekend onder de naam "ovulum van Naboth".

ectocervix: dit is het buitenaanzicht van de cervix en is bekleed met meerlagig, niet verhoornend plaveiselepitheel. De ectocervix is te verdelen in een anterior deel (bovenlip) en een posterior deel (onderlip) (figuur 1.2).

Het stroma van de cervix bestaat uit een fibreuze, een musculaire en een elastische component, waarbij de fibreuze component sterk overheerst.



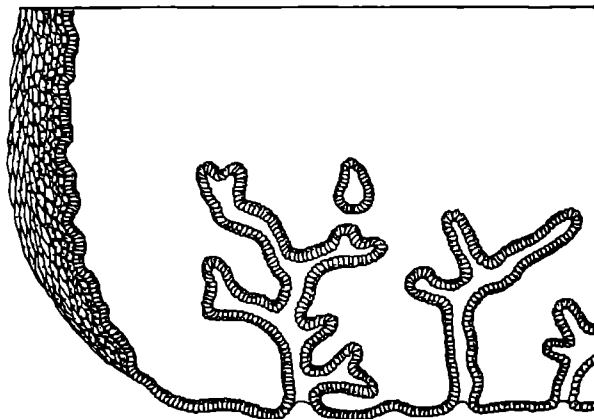
Figuur 1 2 vooraanzicht van de cervix uteri, de originele squamo-columnar junction (OSCJ) is op de ectocervix gelegen

We onderscheiden aan de cervix twee oppervlakte-epitheeltypen:

1 het eenlagig, cilindrische epitheel (columnar)

2 het meerlagig, niet verhoornende plaveiselepitheel (squamous)

De grens die wordt gevormd door de samenkomst van deze beide epitheelsoorten, wordt de "squamo-columnar junction (SCJ)" genoemd (figuur 1.3).



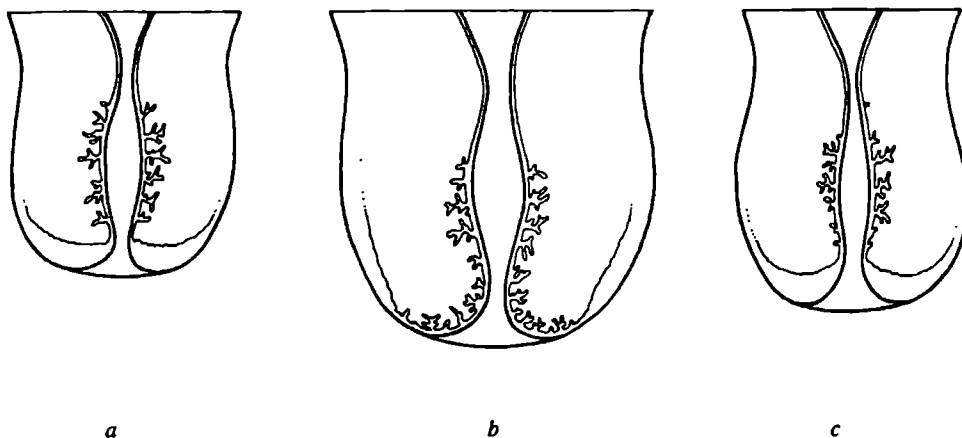
Figuur 1.3: detailopname van de cervix uteri: het meerlagig plaveiselepitheel, de squamo-columnar junction, het eenlagig cylinderepitheel en de endocervicale crypten.

De transformatiezone

De positie van de squamo-columnar junction varieert met de verschillende levensfasen van de vrouw. Lig de SCJ vóór de puberteit meer in de endocervix, als gevolg van hormonale veranderingen tijdens en na de puberteit wordt de SCJ naar buiten gestulpt en maakt deel uit van de ectocervix. Na de menopauze ligt de SCJ meestal weer in de endocervix (figuur 1.4.). Dit althans is het algemeen geldende beeld. Daarnaast zijn er grote verschillen in omvang en vorm van de portio, en ook in de ligging van de SCJ.

Als gevolg van de verschuiving van de SCJ in de richting van de ectocervix ontstaat er op de ectocervix een gebied dat bedekt is met eenlagig cilindrisch epitheel. Dit gebied, dat wordt blootgesteld aan het milieu van de vagina, zal een verandering ondergaan waarbij het cylinderepitheel vervangen wordt door plaveiselepitheel. Deze verandering (transformatie) wordt "squameuze metaplasie" genoemd en het gebied waarin deze verandering is opgetreden, de "transformatiezone". De transformatiezone heeft twee grenzen: één aan de zijde van het endo-

cervixkanaal, waar het squameus metaplastisch epitheel overgaat in het cilindrisch epitheel (dit wordt de "nieuwe squamo-columnar junction" genoemd, NSCJ) en één op de ectocervix (de "originele squamo-columnar junction", OSCJ), op de overgang van het oorspronkelijke, niet-verhoornende plaveiselepitheel en het nieuwgevormde squameus metaplastische epitheel.



Figuur 1.4: *positie van de squamo-columnar junction in de verschillende levensfasen van de vrouw:*
a. *premenarche*
b. *reproductieve fase*
c. *postmenopauze*

Squameuze metaplasie

Bij de transformatie is betrokken de onder het cilindrische epitheel gelegen reservecel. Deze multipotente cel, die onder normale omstandigheden uitgroeit tot een slijmvormende cilindrische epitheelcel, is in staat onder gewijzigde omstandigheden een veel sterker, maar minder gespecialiseerd epitheel te vormen: metaplastisch plaveiselepitheel (Vooijs 1991). Deze transformatie verloopt normaliter via het proces van reservecel-hyperplasie en onrijpe squameuze metaplasie naar een rijpe squameuze metaplasie. Deze is in de volledig gerijpte vorm niet van het oorspronkelijke niet-verhoornende plaveiselepitheel te onderscheiden. De cellen die men als gevolg van dit proces in een cervixuitstrijk waarneemt, worden squameus-metaplastische cellen genoemd. Het klinisch belang van de transformatiezone is, dat het merendeel van de cervicale intra-epitheliale neoplasieën juist in het grensgebied tussen cylinderepitheel en oorspronkelijk plaveiselepitheel ontstaat.

Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie

Het rijpingsproces in de transformatiezone kan onder invloed van verschillende prikkels verstoord worden, waardoor er een atypische squameuze metaplasie ontstaat. Naarmate de verstoring langer voortduurt of sterker is, zal het vermogen om een normale epitheelcel te vormen in het metaplastische gebied in hogere mate verloren gaan. Hierdoor zullen tot in de oppervlakkige lagen afwijkende cellen voorkomen. Afhankelijk van de mate waarin afwijkende cellen aan het oppervlak voorkomen, wordt er gesproken van geringe dysplasie, matige dysplasie, ernstige dysplasie of carcinoma in situ. In dit laatste geval zijn er aan het oppervlak geen tekenen van rijping tot normaal plaveiselepitheel en worden er in alle lagen van het epitheel sterk afwijkende, niet meer op plaveiselcellen lijkende cellen aangetroffen (Vooijs 1991).

De term "carcinoma in situ" werd gesuggereerd door Schottländer en Kermauner in 1912 en door Broders (1932) duidelijk gedefinieerd. Hoewel Papanicolaou (1949) de term "dysplasie" suggereerde voor minder ernstige afwijkingen van het cervixepitheel, werd "dysplasie" pas algemeen gebruikt na een publikatie van Reagan (1953) waarin de term "atypische hyperplasie" vervangen werd door "dysplasie".

Een andere classificatie voor het gestoorde rijpingsproces werd ingevoerd door Richart (1968). Hij gebruikte de term "Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie" (CIN). Afhankelijk van de ernst van de rijpingsstoornis wordt gesproken van CIN I, CIN II of CIN III. De overeenkomst tussen de CIN-indeling en de dysplasie-classificatie is als volgt: geringe dysplasie = CIN I, matige dysplasie = CIN II, ernstige dysplasie en carcinoma in situ = CIN III. In Nederland wordt bij het benoemen van cytologische beelden en de beschrijving van het histologisch beeld de voorkeur gegeven aan het gebruik van de dysplasie-classificatie. In dit proefschrift zal, in verband met verwijzing naar de internationale literatuur, in de algemene hoofdstukken ook de CIN-terminologie gebruikt worden. Bij het bespreken van de onderzoeksresultaten wordt de dysplasie-classificatie gebruikt, omdat de oorspronkelijke uitslagen van het cytologisch en histologisch onderzoek hierin zijn uitgedrukt.

Het "natuurlijk" verloop van de cervicale intra-epitheliale neoplasie

Onder het "natuurlijk" verloop van een CIN-laesie wordt verstaan: de overgang naar een ernstiger vorm (progressie) of de teruggang naar een mildere vorm of naar normaal epitheel (regressie) van een vastgestelde CIN-laesie.

Over het "natuurlijk" verloop is door meerdere onderzoekers geschreven. Koss (1963) en Richart (1966) kwamen tot de conclusie dat het "natuurlijk" verloop niet bestudeerd kan worden bij vrouwen die een biopsie hebben ondergaan. Door de biopsie kan de laesie geheel zijn verwijderd, of door een reactie vanuit het aangrenzende weefsel kan de restlaesie verdwenen zijn.

Richart (1969) publiceerde over een onderzoek waarin de laesie niet werd gebiopteerd. Daarin wordt een progressie gezien bij 94% van de 557 patiënten. Deze vrouwen, met reeds driemaal een afwijkende uitstrijk in de zin van geringe of matige dysplasie, werden alléén cytologisch gevolgd. Regressie vond plaats bij 6% van de vrouwen. Bij de cytologische verdenking op carcinoma in situ werd histologisch onderzoek verricht. De gemiddelde tijd voor de overgang van een geringe dysplasie naar een carcinoma in situ bedroeg 58 maanden. Voor een matige dysplasie was de overgangstijd gemiddeld 38 maanden en voor een verdenking op ernstige dysplasie naar carcinoma in situ was de overgangstijd gemiddeld 12 maanden. Nasiell (1983) vervolgde 894 vrouwen na eenmaal een cytologische verdenking te hebben op matige dysplasie. 410 maal werd geen biopt genomen. Bij 206 vrouwen (50%) bij wie geen biopt werd genomen, was de uitstrijk nadien bij herhaling normaal. In 35% trad progressie op en in 15% liet de uitstrijk hetzelfde afwijkende beeld zien. Bij 484 patiënten werden biopten genomen en bij 57% daarvan waren nadien de uitstrijken zonder verdenking op een afwijking. De conclusie van het onderzoek luidde, dat er bij 54% van de 894 vrouwen regressie was opgetreden. In dit onderzoek is het begrip "regressie" echter ook gebruikt voor patiënten bij wie een biopt werd genomen.

Een prospectief onderzoek waarbij wel werd gebiopteerd, werd verricht door Struyk (1989). Hij volgde 1030 vrouwen met afwijkende cervixcytologie. Bij deze patiënten werd colposcopisch onderzoek verricht en de colposcopisch zichtbare afwijking gebiopteerd. Hierna volgden cytologische en colposcopische controles en, indien nodig, opnieuw bioptering. Een van zijn conclusies is, dat de kans op regressie of progressie eerder wordt bepaald door de grootte van de laesie dan door de ernst van de laesie. Bij een kleine laesie kan het nemen van een of meerdere biopten voor histologisch onderzoek een therapeutische handeling zijn geweest. Vervolgcytologie is hierdoor niet meer afwijkend. Bij een uitgebreide laesie zal er altijd na bioptering een afwijkend gebied achterblijven en zal een vervolguistrijk weer afwijkend zijn. Struyk komt op grond van door hem onderzochte patiëntengroep tot de conclusie, dat regressie van CIN-laesies (geringe en matige dysplasie) als een spontaan fenomeen niet erg aannemelijk is.

Over de kans op het overgaan van dysplasie naar cervixcarcinoom worden in de literatuur zeer verschillende getallen opgegeven. Belangrijk bij de overgang naar een invasief proces blijkt de tijdsfactor te zijn. Progressie naar een invasief carcinoom wordt door Nasiell (1983) slechts in 0,3% gezien bij een groep patiënten met matige dysplasie tijdens een follow-up-periode van 6 jaar. Kottmeier (1961) ziet bij 71% van de vrouwen met een carcinoma in situ na 12 jaar een invasief carcinoom ontstaan. McIndoe (1984) laat in een vervolgstudie zien, dat bij 29 van 131 vrouwen (22%) met een bewezen carcinoma in situ in een vervolgperiode van 5 tot 19 jaar zich een invasief carcinoom ontwikkelde. Regressie vanuit het carcinoma in situ vond slechts bij 5% (7/131) plaats. Verschillende onderzoekers laten dus een kans op progressie zien die sterk varieert. De gehanteerde criteria zijn echter in de verschillende studies niet gelijk.

In het algemeen is men van mening dat uit een CIN III-laesie een cervixcarcinoom kan ontstaan. Er is echter weinig bekend over bij wie, wanneer, waarom en in welk percentage van de gevallen de overgang naar een invasief proces plaats vindt.

Risicofactoren voor het ontstaan van dysplasie en cervixcarcinoom

De vraag waarom en bij wie een cervixcarcinoom onstaat, heeft geleid tot een aantal epidemiologische studies waarin naar risicofactoren is gezocht. Als belangrijke risicofactoren worden gezien: seksueel gedrag, vaginale infecties, roken en verminderde immuniteit.

Sexueel gedrag

Sinds Rotkin (1967) aantoonde dat er een relatie bestaat tussen een bepaald seksueel gedrag en de aanwezigheid van een cervixcarcinoom, is dit door andere onderzoekers bevestigd (Harris 1980, Swan 1981, Parazzini 1992). Twee belangrijke risicoverhogende factoren hierbij zijn: een vroege sexarche (eerste coïtus vóór het achttiende levensjaar) en seksuele contacten met meerdere partners. De rol van de seksuele partner deed het vermoeden ontstaan van een "overdraagbare aandoening". Het gebruik van orale hormonale anticonceptiva kon, na correctie voor seksueel gedrag, door Thomas (1985) niet als een aparte risicofactor worden aangetoond. Een meta-analyse over de invloed van orale anticonceptiva op het ontstaan van een cervixcarcinoom werd uitgevoerd door Brinton (1991). Hij vergeleek een aantal cohortstudies en case-control-studies. Uit deze meta-analyse komt als algemene conclusie, dat een relatie tussen orale anticonceptiva en het ontstaan van een cervixcarcinoom niet is uitgesloten en dat met name een langdurig gebruik van orale anticonceptiva gerelateerd is aan een verhoogd risico.

Vaginale infecties

Epidemiologische studies (Levin 1942, Furgyk 1987, Bistoletti 1988) toonden aan, dat er een relatie is tussen sexueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en de aanwezigheid van dysplasie of cervixcarcinoom. Onderzoeken naar de aard van die relatie hebben nog geen oorzakelijk verband aangetoond (Burger 1979, Aurelian 1981, Schachter 1982). Ook de vraag of dit verband wel bestaat voor het Humaan Papillomavirus (HPV), is nog onbeantwoord.

Het Humaan Papillomavirus.

In 1976 wierp Zur Hausen voor het eerst de hypothese op, dat er een verband bestaat tussen het HPV en het cervixcarcinoom. Omdat het HPV tot op dit moment nog niet in het laboratorium gekweekt kan worden, is onderzoek naar HPV-gedrag moeilijk. Alleen door moleculair-biologisch onderzoek is het mogelijk inzicht te krijgen in de met HPV geïnfecteerde cervixcel en de relatie tussen het HPV en het ontstaan van een cervixcarcinoom (Wright 1990, Waggoner 1990). Laboratoriumstudies geven aan, dat cellijnen van cervixepitheel door besmetting met het HPV onsterfelijk worden. De cellen leken echter niet in staat kolonies te vormen of na implantatie in de naakte muis tumorgroei te veroorzaken. Pecoraro (1991) beschrijft twee cellijnen die na besmetting met HPV-16 en HPV-18 in vitro wél invasieve kenmerken vertonen en bij de naakte muis kleine tumortjes veroorzaken. De verandering naar invasieve kenmerken correleert echter niet met veranderingen in virus-DNA integratie of expressie. Het idee dat naast de HPV-infectie dus nog andere essentiële factoren een rol spelen bij het ontstaan van dysplasie en cervixcarcinoom, blijft bestaan.

Er zijn reeds meer dan 60 verschillende HPV-typen geïsoleerd. Verscheidene typen worden geassocieerd met bepaalde vormen van dysplasie. De typen 6 en 11 worden met name gevonden in afwijkingen van geringe ernst en de typen 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51 en 52 in matige dysplasie, ernstige dysplasie, carcinoma in situ en cervixcarcinoom. Zowel Kurman (1988) als Walker (1989) wijzen op het agressieve karakter van het HPV-18. Kurman laat zien dat het HPV-18 significant vaker voorkomt in het invasieve carcinoom dan in dysplasieën (37% tegen 3%, $p < 0,01$). Hij postuleert, dat HPV-18 een rol speelt bij de snel progressieve carcinomen en dat de voorstadia slechts kort aanwezig zijn. Het HPV-16 kwam gelijkelijk voor in invasieve carcinomen en in dysplasieën. Het onderzoek van Walker bevestigt deze gegevens. Over de betekenis van het HPV voor de screening op cervixcarcinoom wordt verwezen naar bladzijde 20.

Roken

Tussen 1984 en 1989 verschenen er 15 epidemiologische studies waarin de relatie tussen roken en cervixcarcinoom werd bestudeerd. Een analyse van deze 15 studies werd verricht door Winkelstein (1990). Het betrof in alle gevallen case-

control-studies. In 4 studies werd geen correlatie gevonden tussen roken en cervixcarcinoom. In 11 studies daarentegen was dat wel het geval. Hierbij bleek in 8 studies de relatie tussen het roken en cervixcarcinoom dosisafhankelijk. Tijdens het zoeken naar een causaal verband is door Hellberg (1988) het gehalte bepaald aan nicotine en cotinine (een nicotine-afbraakprodukt) in serum en cervixslijm bij rooksters en niet-rooksters. Bij rooksters werden cotinine en vooral nicotine in veel hogere concentraties gevonden in het cervixslijm dan in het serum. Tot nu toe is echter niet aangetoond dat nicotine een carcinogeen effect heeft op het epitheel van de cervix. Wel werd aangetoond, dat roken een vermindering geeft van het aantal Langerhans cellen in het cervixweefsel (Tay 1987, Barton 1988). Dit zou kunnen duiden op een verminderde immuniteit. De veronderstelling is, dat roken een verminderde immuniteit geeft waardoor andere oncogene factoren eerder werkzaam kunnen worden.

Verminderde immuniteit

Van vrouwen met een iatrogene immuunsuppressie is bekend, dat zij een verhoogd risico hebben op dysplasie. Schneider (1983) vond onder 132 vrouwen met Imuran- en Prednison-gebruik na niertransplantatie een incidentie van 4,5% dysplastische laesies. Voor Schneider was dit achtmaal de frequentie van zijn "normale" populatie. Door Schneider (1983), Sillman (1984) en Gentile (1991) wordt verondersteld dat door de immuunsuppressie het HPV de kans krijgt zich te ontwikkelen en de dysplasie te veroorzaken. Onderzoek van patiënten met AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome), veroorzaakt door het Humaan Immundeficiëntievirus (HIV), toont een toename aan van dysplasie en cervixcarcinoom bij HIV-geïnfecteerde vrouwen (Henry 1989, Maiman 1990, Spinillo 1991, Johnson 1992). Met name de onderzoeken van Spinillo en Johnson tonen een sterke relatie aan tussen immuunsuppressie, de aanwezigheid van het HPV en dysplasie.

Het opsporen van dysplasie en invasief cervixcarcinoom

Het cyto-morfologisch onderzoek

In 1941 publiceerde George N. Papanicolaou in het American Journal of Obstetrics and Gynecology zijn beroemde artikel over de diagnostische waarde van uitstrijken van vaginasecreet bij carcinomen van de uterus. Aan het einde van het artikel schrijft hij in de discussie, dat hij nog niet beschikt over statistisch betrouwbare gegevens die de waarde van de diagnostische techniek bewijzen, maar dat er in zijn ervaring een hoog percentage juiste, door weefselbiopten gecontroleerde diagnosen is. Sederdien is het afnemen van een cervixuitstrijk algemeen geaccepteerd als de meest betrouwbare manier om dysplasie of cervixcarcinoom

op te sporen. Koss wees er in 1989 echter op, dat na 46 jaar de effectiviteit van de cervixuitstrijk nog nooit prospectief gerandomiseerd is onderzocht. Tevens stelde hij dat de cervixuitstrijk door veel niet-ingewijden beschouwd wordt als een geautomatiseerde of semi-automatische laboratoriumtest. De uitslag van de cervixuitstrijk wordt echter geheel door menselijk handelen en oordelen bepaald. Twee momenten zijn daarbij belangrijk:

- 1 afname van de cervixuitstrijk
- 2 beoordeling van de uitstrijk

ad 1. De cervixuitstrijk dient afgenomen te worden van het gebied waar een eventuele afwijking kan worden verwacht: de transformatiezone. Deze kenmerkt zich door de aanwezigheid van cilindrische epitheelcellen, plaveiselepitheelcellen en/of metaplastische cellen. De aanwezigheid van deze cellen kan als een kwaliteitskenmerk gelden voor de cervixuitstrijk.

Ayre (1947) toonde aan dat een uitstrijk direct van de cervix uteri, verkregen met een houten spatel, effectiever was en eenvoudiger te onderzoeken dan een uitstrijk van vaginasecreet. Sindsdien zijn verscheidene vormen van spatels en borsteltjes voor het afnemen van cervixuitstrijken ontwikkeld.

Het belang van een kwalitatief goede uitstrijk werd door verscheidene auteurs aangetoond. Vooijs (1985) stelde dat de kans op het vinden van pathologische cellen groter is, als de cervixuitstrijk cilindrische epitheelcellen bevat. Woodman (1989) bevestigde dit door te laten zien, dat er een positief verband is tussen een fout-negatieve cervixuitstrijk en het ontbreken van cilindrische epitheelcellen of metaplastische cellen. Ook Boon (1989) toonde het belang aan van de aanwezigheid van endocervicaalcylandrische cellen.

Daar de ligging van de transformatiezone sterk kan variëren, moet de uitstrijktechniek aan de veronderstelde ligging worden aangepast. De persoon die de uitstrijk afneemt, dient over voldoende inzicht in de dynamiek van de transformatiezone te beschikken en de uitstrijktechniek hierop af te stemmen. Dat de kwaliteit van de uitstrijk wordt bepaald door de persoon die de uitstrijk afneemt, blijkt uit een onderzoek van Vooijs (1986). Een analyse van uitstrijken afgenomen in het kader van het bevolkingsonderzoek laat grote individuele verschillen zien in de opbrengst van de cervixuitstrijk. Tevens had degene die het hoogste percentage uitstrijken had met endocervicaalcylandrische cellen, ook het hoogste percentage afwijkende uitstrijken. In zijn proefschrift over de afnamekwaliteit van cervixuitstrijken komt ook Buntinx (1992) tot de conclusie, dat er een belangrijke variatie is in de bereikte afnamekwaliteit tussen de verschillende afnemers. Tevens stelde hij dat een goede terugkoppeling over

de kwaliteit van de uitstrijk een leerproces is dat de uitstrijkkwaliteit ten goede komt. Ook Wolfendale (1991) laat in een literatuurstudie zien dat de afnemer de belangrijkste factor is voor het verkrijgen van een goede uitstrijk. En ook hier wordt gepleit voor een goede terugkoppeling van de cytoloog naar de afnemer over de kwaliteit van de uitstrijk.

ad 2. Om een cervixuitstrijk te kunnen beoordelen wordt gebruikt gemaakt van de kleuring volgens Papanicolaou (1941). Hierbij kleurt zowel het cytoplasma als de kern. Bij de beoordeling van de cervixuitstrijk is het van belang te kijken naar de kwaliteit van de uitstrijk en naar neoplastische veranderingen van de epitheelcellen. De bevindingen van het cytologisch onderzoek worden vertaald in een classificatiesysteem.

Classificatiesystemen

De PAP-classificatie is het originele classificatiesysteem. In Nederland hanteert men overal het KOPAC-systeem (Tabel 1.1). Hierbij worden beoordeeld: Kwaliteit, Ontstekingsverschijnselen, Plaveiselepitheel, Andere afwijkingen (o.a. endometrium) en Cylinderepitheel van de endocervix.

De beoordeling leidt tot een classificatie van 0 tot en met 5. Klasse 0 wil zeggen, dat een betrouwbare beoordeling van de cervixuitstrijk niet is te geven. Klasse 5 wijst op de mogelijkheid van een (micro-)invasief carcinoom. Onvrede met de traditionele PAP-classificatie leidde in 1988 tot het voorstel voor een nieuw beoordelingssysteem : "Het Bethesda Systeem" (Acta Cytologica 1989). Het voorstel was de term "Cervical Intraepithelial Neoplasia" (CIN) te vervangen door "Squamous Intraepithelial Lesion" (SIL) en de indeling CIN I,II,III te vervangen door "Low-Grade SIL" en "High-Grade SIL". In de internationale literatuur zijn er nog geen aanwijzingen dat deze classificatie inderdaad zal worden toegepast. Zowel De Vet (1990) als Boon (1990) zijn van mening, dat deze nieuwe classificatie geen verbetering is ten opzichte van de in Nederland toegepaste KOPAC-codering. Ook Herbst (1990), Giacomini (1991) en Syrjänen (1992) waarschuwen tegen de simplificatie van de classificatie in twee groepen: zij zien hierin een gevaar voor verlies van informatie die voor de diagnose en de prognose van belang kan zijn. Conform de criteria van het Bethesda-systeem zullen patiënten met de huidige classificatie "matige dysplasie" (CIN II) vallen in de "High-Grade SIL". De kans op overbehandeling zal volgens genoemde auteurs hierdoor toenemen. Dezelfde bezwaren gelden voor het voorstel van Richart (1990) om de CIN-indeling te veranderen in : "Low-grade CIN with HPV-related changes" (oude CIN I) en "High-grade CIN" (oude CIN II en CIN III).

kwaliteit		ontstekingsverschijnselen		plaveiselepitheel	
0	onmogelijk	0	onmogelijk	0	onmogelijk
1	endocervix	1	virus	1	geen afwijkingen
2	metaplasie	2	trichomonas vaginalis	2	abnormale plaveiselcellen
3	endometrium	3	bacterieel	3	atyp. squam.metaplasie
4	EC + SM	4	monilia albicans	4	geringe dysplasie
5	EC + EM	5	hemophilus vaginalis	5	matige dysplasie
6	SM + EM	6	geen tek. v. ontst.	6	ernstige dysplasie
7	EC + SM + EM	7	actinomyces	7	past bij carcinoma in situ
8	uitsl. plaveiselc.	8	chlamydia	8	
9	slechte fixatie	9	aspecifiek	9	past bij inv. carcinoom

andere afwijkingen endometrium		cylinderepitheel endocervix	
0	onmogelijk	0	onmogelijk
1		1	
2	epitheelatrofie	2	geen cilindrische cellen
3	atypische regeneratiereactie	3	enkele atyp.cylindercellen
4	endom.cellen geringe atypie	4	geringe atypie
5	endom.cellen matige atypie	5	matige atypie
6	endom.cellen ernstige atypie	6	ernstige atypie
7	adenocarcinoom endometrium	7	past bij adenoca. in situ
8	carcinoom van elders	8	
9		9	past bij adenocarcinoom

Tabel 1.1: KOPAC-codering van cervix cytologische diagnoses

"Intraobserver variability" en "Interobserver variability"

De waarde van de uitslag van een cervixuitstrijk wordt mede bepaald door de reproduceerbaarheid van die uitslag. Onderzoek hierna is gedaan door Klinkhamer (1988 en 1989). Klinkhamer bestudeerde de "intraobserver variability" van de beoordeling van het plaveiselepitheel. De "intraobserver variability" werd gedefinieerd als het verschil in beoordeling door één waarnemer van dezelfde uitstrijk op twee verschillende momenten. In het onderzoek bedroeg de periode tussen de beoordelingen zes maanden. Het verschil in de beoordeling van een uitstrijk door twee waarnemers was de definitie voor "interobserver variability". Als resultaat wordt gemeld, dat de gemiddelde "intraobserver variability" 51,5% bedroeg. In 48,5% was er dus wel een gelijke beoordeling op twee afzonderlijke momenten. Indien één graad verschil voor de beoordeling van het plaveiselepitheel als gelijk werd beschouwd, was de "intraobserver variability" 16,7%. Wel waren er grote verschillen tussen de waarnemers. In het slechtste geval werd in 26,1% een gelijke beoordeling gegeven en de hoogste score voor overeenkomstige beoordeling door één waarnemer was 69,5%. De ervaring van de waarnemer

bleek in dit onderzoek van beperkt belang voor de individuele variabiliteit. Meer ervaring garandeert niet minder "intraobserver variability". Uit het onderzoek kwam wel naar voren dat door de tweede beoordeling de helft van de aanvankelijke fout-negatieve en fout-positieve beoordelingen werd gecorrigeerd. Voor de beoordeling van de "interobserver variability" werd de beoordeling van de waarnemer vergeleken met die van een zeer ervaren cytoloog, die tevens beschikte over alle relevante klinische en histologische informatie. In 44,1% was de beoordeling gelijk. Indien één graad verschil als gelijk werd beschouwd, was er in 80,9% overeenstemming en bedroeg de "interobserver variability" 19,1%. De ervaring van de waarnemer bleek wel van belang voor de "interobserver variability": deze was significant minder bij ervaren waarnemers dan bij de minder ervaren waarnemers. Als algemene conclusie van het onderzoek werd gesteld dat "intraobserver variability" een hoofdoorzaak is voor een verkeerd gestelde diagnose, maar dat dat meer een kwestie is van onderdiagnostiek en niet van het compleet missen van de afwijking. De bevindingen pleiten voor een protocol waarbij meerdere waarnemers bij de beoordeling van een cervixuitstrijk zijn betrokken.

Ook voor het histologisch onderzoek van cervixweefsel is gekeken naar de "intraobserver variability" en "interobserver variability", onder andere door Robertson (1989), Ismail (1989, 1990 en 1991) en Fox (1990). De steeds terugkerende conclusie is, dat er een goede overeenstemming is tussen de als ernstig geclassificeerde afwijkingen als CIN III en (micro-)invasief carcinoom, maar dat er weinig overeenstemming is wat betreft de lager geclassificeerde afwijkingen. De histologische diagnose gesteld op een biopt van het cervixweefsel is vaak bepalend voor de keus van behandeling en op die manier van belang voor de patiënte. Een door Fox voorgestelde toevoeging van de term "borderline CIN" wordt door Ismail verworpen omdat die de verwarring alleen maar groter maakt. Ismail pleit voor een scheiding in twee groepen CIN I en CIN II en III, waarbij alleen de tweede groep voor verdere behandeling in aanmerking komt.

Het advies tot vervolgonderzoek bij afwijkende cytologische bevindingen

Een cervixuitstrijk kan om verschillende redenen worden afgenomen. Veelal zal de uitstrijk plaatsvinden als "routine", dat wil zeggen voor screening. Dit kan gebeuren in het kader van het bevolkingsonderzoek of daarbuiten op verzoek van de vrouw of op initiatief van de arts. Ook kunnen uitstrijken gemaakt worden in verband met klachten als onregelmatig vaginaal bloedverlies, contactbloedingen en fluor vaginalis. Klinische informatie is van belang voor de cytoloog voor het bepalen van het advies.

PAP-klasse	cytologische diagnose; het celbeeld past bij	herhalingsadvies
0	onvoldoende kwaliteit voor betrouwbare diagnose	herhalen op korte termijn
I	geen afwijkingen	herhalen na 3 jaar
II	atypische plaveiselcellen atypische squameuze metaplasie reparatiereactie licht afwijkend cilindrisch epitheel	herhalen na 1 jaar
IIIA	geringe dysplasie	herhalen na 3 maanden
IIIA	matige dysplasie matig afwijkend cilindrisch epitheel atypische reparatiereactie	herhalen na 3 maanden
IIIB	ernstige dysplasie sterk afwijkend cilindrisch epitheel	histologisch onderzoek
IV	carcinooma in situ adenocarcinooma in situ	histologisch onderzoek
V	micro-invasief carcinoom invasief carcinoom	histologisch onderzoek
EC-	ontbreken van endocervicaal cilindrisch epitheel	herhalen na 1 jaar
	- zonder afwijkingen in het aanwezige celmateriaal	
	- geringe tot matig ernstige epitheelafwijkingen in het aanwezige celmateriaal	herhalen op korte termijn

Tabel 1.2: classificatie van de cytologische afwijkingen die worden waargenomen bij landelijk screeningsonderzoek op baarmoederhalskanker en de daaruit voortvloeiende adviezen

Er zijn algemene regels opgesteld voor het te geven advies. Hiervoor is in Nederland een consensus bereikt tussen vertegenwoordigers van de Nederlandse Patholoog-Anatomen Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie en haar werkgroepen (Werkgroep Cervix Uteri en Werkgroep Oncologische Gynaecologie) (Tabel 1.2 Vooijs 1987).

Het advies kan zijn "herhalen van de uitstrijk op termijn" of "gynaecologisch onderzoek". Hierbij kan de termijn variëren van direct (Klasse 0) tot drie jaar (Klasse 1). Het advies "verwijzing voor gynaecologisch onderzoek c.q. histologisch onderzoek" wordt gegeven in geval van 2x Klasse 3A en de Klassen 3B, 4 en 5.

Het bevolkingsonderzoek

Het is nooit door een prospectief gerandomiseerd onderzoek aangetoond, dat door het laten afnemen en beoordelen van een cervixuitstrijk de kans om te sterven aan cervixcarcinoom significant daalt (Koss 1989). Epidemiologische onderzoeken tonen wel aan, dat er in populaties waar cervixuitstrijken werden afgenomen in het kader van een bevolkingsonderzoek, significante daling is van de incidentie van het cervixcarcinoom en de sterfte eraan. Zo blijkt uit een analyse van de screening op cervixcarcinoom door middel van cervixuitstrijken, dat in British Columbia een daling optrad van 78% van de incidentie van het klinisch manifeste cervixcarcinoom en een daling van 72% van sterfte aan cervixcarcinoom (Boyes 1981, Anderson 1988). Het betrof hier een onderzoeksperiode van 30 jaar (1955-1985). Hakama rapporteerde over de evaluatie van screeningsprogramma's naar cervixcarcinoom, besproken tijdens een workshop in november 1984. Daaruit blijkt dat in de Verenigde Staten en Canada een sterke correlatie wordt gezien tussen de intensiteit van de screening en de sterfte aan cervixcarcinoom. In het Verenigd Koninkrijk werd geen duidelijke daling gezien van de sterfte aan cervixcarcinoom. Wel werd aannemelijk gemaakt dat een verwachte stijging is uitgebleven en er een reductie is opgetreden van 20 tot 30% voor het risico op het krijgen van of het overlijden aan cervixcarcinoom. In enkele Scandinavische landen (Finland, Zweden) en IJsland werd door een breed uitgevoerd screeningsprogramma een sterke daling gezien van de incidentie van het cervixcarcinoom en de sterfte eraan. Over de screeningsfrequentie en het interval tussen de uitstrijken werd opgemerkt, dat een maximale reductie van het risico mogelijk is van 90%. Dit wordt bereikt door jaarlijks te screenen vanaf het 20ste jaar. Hetzelfde resultaat wordt echter ook bereikt als de screening start op het 25ste jaar en er eens per 3 jaar een uitstrijk wordt gemaakt. Verlenging van het interval tot 5 jaar geeft nog een verlaging van het risico voor sterfte aan cervixcarcinoom van ongeveer 80% (Hakama 1985).

In Nederland werd in 1976 gestart met een bevolkingsonderzoek in drie proefregio's. In de regio's Nijmegen, Utrecht en Rotterdam werden vrouwen tussen de 35 en 54 jaar eenmaal per 3 jaar opgeroepen om door daartoe opgeleide personen een cervixuitstrijk te laten maken. Uit een verslag van de proefregio-

een sterke stijging wordt gezien van het aantal uitstrijken verdacht voor carcinoma in situ in vergelijking met de periode voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek (8,7/100.000 naar 30,6/100.000). Het aantal opgespoorde plaveiselcelcarcinomen toonde in de eerste screeningsronde een stijging van 18,6 naar 21,7 per 100.000 vrouwen per jaar. Hierbij werd een relatief groter aantal micro-invasieve carcinomen (stadium IA) gediagnostiseerd. Was het percentage micro-invasieve carcinomen voor de eerste screeningsronde 19,6%, tijdens de eerste ronde nam het percentage toe tot 30,3% van het totaal aantal invasieve carcinomen. In de tweede ronde werd een significante daling van het aantal invasieve carcinomen gezien van 21,7 naar 8,8 per 100.000 vrouwen per jaar. De verdeling per stadium was daarbij weer ongeveer gelijk aan die van vóór de eerste ronde.

Op grond van de resultaten van de drie proefregio's werd in Nederland een algemeen bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom ingesteld voor alle vrouwen tussen de 35 en 54 jaar. Sinds 1989 worden alle gegevens van het cytologisch en eventuele histologisch onderzoek geregistreerd in het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en gekoppeld aan de landelijke en regionale kanker-registratie (Vooys 1989). Aan de hand van deze gegevens zal de waarde van het bevolkingsonderzoek kunnen worden getoetst.

De sensitiviteit en specificiteit van de cervixuitstrijk als screeningsmethode

Aangezien het nemen van een uitstrijk bij vrouwen zonder klachten gezien moet worden als een screeningsmethode, is het van belang na te gaan of deze test ook voldoende betrouwbaar is. De waarde van een screeningstest wordt bepaald door twee componenten, namelijk de sensitiviteit en de specificiteit van de test. De sensitiviteit geeft aan het percentage terecht positieve tests onder de zieken en de specificiteit het percentage terecht negatieve tests onder de niet-zieken (Sturmans 1976). Het bepalen van de sensitiviteit en specificiteit van de cervixuitstrijk als screeningstest levert problemen op. Er zijn geen exacte getallen aan te geven over "zieken" en "gezonden". Daarbij kent de beoordeling van een cervixuitstrijk, die wordt weergegeven als een beschrijving van een te verwachten epitheelafwijking (KOPAC), subjectieve criteria. Door Van der Graaf (1985) werden toch de sensitiviteit en specificiteit berekend van de cervixuitstrijk bij het bevolkingsonderzoek in de proefregio Nijmegen. Als positief ('ziek') werden gesteld: ernstige dysplasie, carcinoma in situ en invasief carcinoom. Fout-negatief waren uitstrijken van die vrouwen bij wie binnen 24 maanden na een 'normale' uitstrijk alsnog bij histologisch onderzoek een ernstige dysplasie, carcinoma in situ of invasief carcinoom werd gevonden. Bij het hanteren van deze criteria werd een sensitiviteit gevonden van 93% en een specificiteit van 99,9%. Indien

de tijdsintervallen verlengd werden naar 36 maanden en 48 maanden, was de sensitiviteit respectievelijk 89,9% en 86,0%. De specificiteit bleef in alle gevallen 99,9%. In een door Soost (1991) beschreven onderzoek naar de resultaten van een screeningsprogramma voor cervixcarcinoom gedurende een periode van 10 jaar was de sensitiviteit 80% en de specificiteit 99,4%.

Aangezien sensitiviteit en specificiteit zullen veranderen door de keuze van de drempel waarbij een testuitslag als positief of negatief wordt beschouwd, kan door het doen van een Receiving Operating Characteristic (ROC)-analyse toch een uitspraak gedaan worden over de testeigenschappen van de cervixuitstrijk. Een dergelijke analyse werd gedaan met de gegevens van de 3 proefregio's (Interimrapport EVAC 1986). De KOPAC-classificatie en de histologische uitslag "carcinoma in situ" en "invasief plaveiselcelcarcinoom" werden als standaard gebruikt. De conclusie van de analyse luidde: het blijkt dat in alle situaties geldt, dat de geconstrueerde ROC-curven met meer dan 95% betrouwbaarheid het daadwerkelijke verband tussen de sensitiviteit en specificiteit van de cervixuitstrijk als screeningsmethode weergeven. De sensitiviteit van de cervixuitstrijk mag voldoende hoog geacht worden. Hierbij moet als voorwaarde worden gesteld, dat er een goede kwaliteitsbewaking is van het cytologisch onderzoek.

Nieuwe beoordelingstechnieken

Het cyto-morfologisch onderzoek van de cervixuitstrijk is tot op dit moment de standaard voor screening op cervixcarcinoom (Koss 1989). De cyto-morfologie kan echter geen uitspraak doen over het biologisch gedrag van de dysplastische cel. Daarom wordt er gezocht naar andere parameters die mogelijk een betere voorspelling kunnen doen van de kans op progressie van een intra-epitheliale neoplasie naar een cervixcarcinoom. Onderzoek vindt onder andere plaats naar cytochemische veranderingen van de cel, de DNA-samenstelling en naar de betekenis van de aanwezigheid van het Humaan Papillomavirus in de epitheelcel.

Door Davina (1984) werd cytochemisch celoppervlakte onderzoek gedaan. Hij toonde aan dat het percentage met concanavaline A-peroxidase gelabelde plaveiselcellen lager was bij vrouwen met een histologisch bewezen dysplasie dan bij vrouwen zonder dysplasie. De resultaten van dit onderzoek zijn tot nu toe door anderen niet bevestigd en hebben op dit moment geen klinische betekenis.

Keratines vormen een belangrijk deel van het cytoskelet van een cel. Verschillende celsoorten worden gekenmerkt door verschillende typen keratines. Door Smedts (1992, 1993) werd onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van de verschillende

keratines in normaal cervixepitheel, dysplastisch epitheel en in het cervixcarcinoom. Daarbij werd in slechts een klein percentage van de laesies met geringe of matige dysplasie een keratine-expressiepatroon gezien van de reservecel, terwijl dat bij de ernstige dysplasie in 50% werd gezien. De cervixcarcinomen toonden bijna alle reservecelkeratines. Hypothetisch stelde hij, dat dysplasieën die het keratine-fenotype van de reservecellen (of een deel daarvan) bezitten, de laesies zijn die mogelijk progressie naar een cervixcarcinoom zullen tonen.

Hanselaar (1990) paste DNA-cytometrische analyse toe op cervicale intra-epitheliale neoplasmata en invasieve carcinomen. Het doel was kenmerken van celkernen te identificeren die een afspiegeling vormen van het biologische karakter van de afwijking. Hij vond onder andere frequent polyploidie bij progressieve premaligne cervixlaesies. Gebruik makend van hoge-resolutie-cytophotometrische analyse kon hij een groep CIN III-laesies met onbekend progressief potentieel in twee groepen verdelen: een groep met kenmerken die overeenkwamen met die van een groep van bekende progressieve CIN III-laesies en een groep met waarden die niet pasten bij de progressieve CIN III-laesies. Ook in cellen verkregen uit cervixuitstrijken van patiënten bij wie later een invasief cervixcarcinoom werd vastgesteld, kon hij kenmerken aantonen die passen bij de progressieve laesies (Hanselaar 1992).

Zoals reeds eerder werd vermeld, is er veel aandacht voor de hypothese dat het HPV een belangrijke rol speelt in de pathogenese van het cervixcarcinoom (blz. 10). Meerdere onderzoekers hebben zich dan ook afgevraagd of het aantonen van het HPV in cervixuitstrijken een voorspellende waarde heeft voor de progressie van een CIN-laesie (Ritter 1988, Cornelissen 1989, Bauer 1991, Van den Brule 1991, Schneider 1992). Ritter vond HPV bij 68% van de patiënten met een histologisch bewezen CIN-laesie. Door Van den Brule werd in een screeningspopulatie ($n=1346$) bij 47 vrouwen (3,5%) het HPV aangetoond, terwijl het cytomorfologisch onderzoek geen afwijking liet zien. In hetzelfde onderzoek werd bij 38 van 177 (21,5%) vrouwen die in het verleden behandeld waren voor een CIN-laesie, het HPV aangetoond in een cytomorfologisch normale uitstrijk. Cornelissen onderzocht conisatiepreparaten op de aanwezigheid van HPV-16 DNA. Hierbij was het HPV-16 DNA alleen aanwezig in de gebieden waar het epitheel een CIN-laesie bevatte. In gebieden met normaal epitheel kon het HPV-16 DNA niet worden aangetoond. In het onderzoek van Bauer is 31% van de vrouwen met een normale cytomorfologische cervixuitstrijk HPV-positief. Door Schneider kon in een vervolgstudie over vijf jaar geen verband worden aangetoond tussen de aanwezigheid van het HPV-type 16 in een cervixuitstrijk en het ontstaan van een CIN-laesie of cervixcarcinoom. Het vóórkomen van het HPV in cervixuitstrijken van vrouwen bij wie colposcopisch en histologisch geen afwijking

wordt gevonden, maakt dat screening op cervixcarcinoom door middel van HPV-detectie op dit moment nog ongeschikt is. Mocht worden aangetoond dat bepaalde HPV-typen een bepalende rol spelen bij het ontstaan van een cervixcarcinoom dan zou HPV-detectie in cervixuitstrijken van belang kunnen zijn voor het opsporen van vrouwen met een verhoogd risico. Deze vrouwen zouden dan een intensievere controle behoeven dan vrouwen zonder dit HPV-type in de cervixuitstrijk. Samenvattend moet geconcludeerd worden, dat geen van de beschreven technieken op dit moment in staat is om met een voldoende hoge sensitiviteit aan te geven bij welke vrouw wel of niet een cervixcarcinoom zal ontstaan.

Cervicografie

Het maken van een fotografische opname van de cervix als aanvulling op de cervixuitstrijk wordt door een aantal auteurs bepleit (Stafl 1981, Tawa 1988, Gundersen 1988). Na het afnemen van een cervixuitstrijk wordt de portio gedept met 3% azijnzuur, vervolgens wordt een dia gemaakt. De uitvergroete dia wordt door erkende colposcopisten beoordeeld en geclassificeerd. De wens tot een aanvullende screenings-techniek is ingegeven door de bezorgdheid over het aantal fout-negatieve uitslagen. Fout-negatieve uitstrijken kunnen ontstaan door verkeerde afname, verkeerde beoordeling en door administratieve fouten. Een gescheiden beoordeling van het fotografisch beeld kan het aantal fout-negatieve uitslagen beperken. Het reduceren van de kans op fout-negatieve uitslagen kan ook bereikt worden door goede controle in te bouwen in de bestaande laboratoriumprocedures, zoals het meervoudig screenen van "high-risk"-preparaten.

Samenvatting

Het feit dat de cervix uteri blootgesteld wordt aan het milieu van de vagina, maakt de cervix kwetsbaar, maar tegelijkertijd is zij door de toegankelijkheid via de vagina ook controleerbaar. De kwetsbaarheid uit zich in het ontstaan van intra-epitheliale afwijkingen in het cervixepitheel die uiteindelijk kunnen leiden tot een cervixcarcinoom. Deels wordt het ontstaan van deze intra-epitheliale afwijkingen toegeschreven aan uitwendige factoren. Het feit dat in het algemeen de overgang van een intra-epitheliale neoplasie naar een invasief carcinoom vele jaren in beslag kan nemen, geeft de vrouw de kans om door een regelmatige controle de fase van het invasief carcinoom vóór te zijn. Atypische cellen kunnen door microscopisch onderzoek van een uitstrijk van het cervixoppervlak met een grote mate van betrouwbaarheid worden opgespoord. Hierdoor is het mogelijk gebleken om bij een regelmatige controle de incidentie van en de sterfte aan

het cervixcarcinoom sterk terug te dringen. Cyto-morfologisch onderzoek is nog de standaard voor het opsporen van oppervlakkige epitheelafwijkingen die kunnen leiden tot cervixcarcinoom. Er is op dit moment geen screeningstechniek voorhanden die het progressieve karakter van een intra-epitheliale laesie kan aangeven.

Hoofdstuk 2

De diagnostiek van cervicale intra-epitheliale neoplasie

Inleiding

Een uitstrijk van de cervix kan worden afgenomen in het kader van screening op cervixcarcinoom, maar ook in verband met klachten die een afwijking aan de cervix doen vermoeden of bij een afwijkend aspect van de portio. In alle gevallen zal een uitslag worden afgegeven door het cytologisch laboratorium. De uitslag wordt aangeduid als passend bij een histologisch beeld en vervolgens geclassificeerd. Deze classificatie leidt tot een advies (tabel 1.2 blz. 16). Afhankelijk van de verwachte ernst van de epitheelafwijking zal het advies zijn: "herhaling van het cytologische onderzoek na een x aantal maanden en/of behandeling van de ontsteking" of "gynaecologisch onderzoek". Het gynaecologisch onderzoek zal gericht zijn op verdere diagnostiek, eventueel gecombineerd met of gevolgd door een behandeling.

Voor de diagnostiek is het noodzakelijk weefsel te verkrijgen waarop histologisch onderzoek mogelijk is. Het belangrijkste hierbij is het aantonen dan wel uitsluiten van een (micro-)invasief cervixcarcinoom. Voor het verkrijgen van weefsel voor histologisch onderzoek zijn verschillende technieken mogelijk die nader zullen worden besproken.

Het biopt

Om tot een histologische diagnose te kunnen komen dient de patholoog de beschikking te krijgen over weefsel voor microscopisch onderzoek. Het te onderzoeken weefselfragment, verder te noemen het biopt, moet aan een tweetal voorwaarden voldoen:

- 1 een afwijking in het biopt moet goed beoordeelbaar zijn.
- 2 het biopt moet representatief zijn voor de ernst van de afwijking.

Ad 1. Het cervixcarcinoom gaat uit van het oppervlakte-epitheel. Het te onderzoeken oppervlakte-epitheel mag dan ook niet beschadigd zijn. Het oppervlak kan door plooïing crypten (epitheelinvaginaties) vormen die tot enkele millimeters onder het oppervlak door kunnen lopen. De crypten worden gezien tot 6 à 8 mm onder het oppervlak (Anderson 1980). Aangezien de epitheelafwijking tot in deze crypten kan doorlopen, is het voor een goede diagnostiek soms noodzakelijk dat het biopt een diepte heeft van 8 à 10 mm.

Ad 2. Het biopt moet representatief zijn voor de ernst van de afwijking van het cervixepitheel. Een biopt dat niet representatief is, leidt tot onderdiagnostiek en eventueel tot het missen van een ernstige epitheelafwijking. Indien er na het histologisch onderzoek van het biopt een tweede histologisch onderzoek plaats vindt op bij behandeling verkregen weefsel, kan de uitslag hiervan gelijk zijn aan die van het biopt; de epitheelafwijking kan minder ernstig zijn dan die in het biopt of ernstiger. Is er na het nemen van bipten gebruik gemaakt van een destructietechniek als behandelingsmethode dan is het in verband met het ontbreken van weefsel niet na te gaan of het biopt representatief is geweest, tenzij de behandeling niet effectief was en er opnieuw een behandeling en histologisch onderzoek plaats vinden. Indien de eerste histologische diagnose een minder ernstige epitheelafwijking aangeeft dan de tweede histologische diagnose, dan spreken we van aanvankelijke onderdiagnostiek.

In het vervolg zal gesproken worden over de volledigheid van de door de diagnostische ingreep verkregen diagnose. Hiermee wordt bedoeld de kans om bij de eerste diagnostische ingreep de meest ernstige epitheelafwijking te diagnostiseren. Wordt bij het gebruik van een bepaalde techniek de meest ernstige afwijking in alle gevallen bij de eerste ingreep vastgesteld dan is de volledigheid 100%.

Voor het verkrijgen van een biopt zijn er verschillende technieken:

- conusbiopsie met behulp van de bistouri
- conusbiopsie met behulp van de electrode
- conusbiopsie met behulp van de laserstraal
- endocervixcurettage
- diathermische-luxexcisie van de gehele transformatiezone

Om aan de voorwaarde van een representatief biopst te voldoen, kan men ongericht meerdere biopsten nemen, een of meerdere biopsten nemen tijdens colposcopische inspectie of de gehele transformatiezone na colposcopisch onderzoek wegnemen en aanbieden voor histologisch onderzoek. De verschillende technieken zullen achtereenvolgens worden besproken en de volledigheid van de diagnostiek zal worden vergeleken.

Ongericht biopsteren (4-kwadrantenbiopstie)

Met het ongericht nemen van biopsten wordt bedoeld, dat men biopsten neemt zonder dat op een andere wijze dan met het blote oog de plaats van de laesie is vastgesteld. Voordat het gebruik van de colposcoop meer algemeen werd toegepast, was het nemen van multipale biopsten gebruikelijk. Een literatuur-overzicht in het proefschrift van Helmerhorst (1988) laat zien dat bij het toepassen van deze techniek bij in totaal 829 patiënten de volledigheid van de diagnostiek slechts in 68,3% van de gevallen werd bereikt en dat het (micro-)invasief carcinoom in 78 tot 96% van de gevallen werd ondergediagnostiseerd. Wegens het gebrek aan volledigheid van de diagnostiek moet deze techniek dan ook als obsoleet worden beschouwd.

Colposcopisch gericht biopsteren

Voordat Papanicolaou in 1941 aangaf dat door het microscopisch onderzoek van vaginasecreet een cervixcarcinoom vroegtijdig kon worden opgespoord, had de Duitse gynaecoloog Hinselman in 1925 de colposcoop ontwikkeld. Met behulp van een binoculaire prepareerloop bekeek hij de portio en nam biopsten. Het heeft tot het begin van de jaren zeventig geduurd, voordat het gebruik van de colposcoop meer algemeen werd. In Europa is het vooral de Fransman René Cartier geweest die het gebruik van de colposcoop heeft gepropageerd. Verschoof (1975) wees reeds vroeg op het belang van het colposcopisch onderzoek bij patiënten met een afwijkende cervixuitstrijk. De proefschriften van Huisman/Wijnen (1987), Helmerhorst (1988) en Struyk (1989) tonen het belang aan van het colposcopisch onderzoek als eerste stap na het vaststellen van een afwijkende cervixuitstrijk. De colposcoop geeft de mogelijkheid de portio in de vergroting van 3 tot 20 maal te inspecteren. Door middel van colposcopisch onderzoek zijn 2 belangrijke gegevens te verkrijgen die voor het verdere beleid van belang zijn:

- 1 het zicht op de transformatiezone
- 2 het aspect van de transformatiezone.

Ad 1. Bij het colposcopisch onderzoek wordt gekeken in hoeverre er zicht is op de transformatiezone. Het kan zijn dat de transformatiezone in haar geheel is te zien, slechts gedeeltelijk is te zien of in het geheel niet is te zien. De transfor-

matiezone kan heel smal en in de endocervix gelegen zijn, zoals veelal bij vrouwen in de postmenopauze. De zone kan ook breed zijn en slechts gedeeltelijk te zien, als die in de endocervix doorloopt en de NSCJ hoog in de endocervix is gelegen. Hierbij dient nog onderscheid gemaakt te worden tussen de vrouwen bij wie de grens in de endocervix wel is te zien na het spreiden van de voor- en achterlip en de vrouwen bij wie ook na spreiden de transformatiezone niet geheel is te zien.

Als men een representatief biopt wil verkrijgen zonder de gehele transformatiezone te verwijderen, is het een voorwaarde dat men volledig zicht heeft op de transformatiezone, zodat het biopt genomen kan worden uit het gebied waarvan het beeld verdacht is voor de ernstigste epitheelafwijking. Is de transformatiezone niet geheel te zien, dan is er dus een grotere kans dat het gebied met de meest ernstige afwijking niet wordt gezien. Met een colposcopisch gericht biopt wordt bedoeld, dat het biopt wordt genomen tijdens een colposcopisch onderzoek.

Ad 2. Door het opbrengen van een 3% azijnzuuroplossing op de portio kan atypisch epitheel in de transformatiezone zichtbaar gemaakt worden (Burghardt 1959). Het gebruik van lugol (Schiller 1929) maakt het mogelijk volledig uitgerijpt plaveiselepitheel te onderscheiden van onvolledig uitgerijpt en dysplastisch plaveiselepitheel. De ernst van de epitheelafwijking uit zich veelal in een daarbij passend colposcopisch beeld. Een uitvoerige beschrijving van colposcopische bevindingen is te vinden in de eerder genoemde proefschriften (blz. 25) en in de illustratieve leerboeken van onder anderen Kolstad (1977) en Cartier (1984).

De volledigheid van de diagnostiek door het colposcopisch gericht genomen biopt is in een studie van Helmerhorst (1987) 88,8% bij die patiënten bij wie de transformatiezone geheel was te zien en 58,3% in die gevallen bij wie dat niet het geval was. In een literatuuroverzicht (Helmerhorst 1987) van 13 auteurs betreffende 2474 patiënten, bij wie de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek geheel was te zien, is de volledigheid van de diagnostiek op grond van het onder colposcopisch zicht genomen biopt 88,9% met een variatie van 61,8% tot 96,3%. De meest opvallend publicatie uit dit literatuuroverzicht is die van Nishimura (1978) die 110 patiënten beschrijft met een volledigheid van de diagnostiek na biotering van 61,8%. In deze groep van 110 patiënten wordt 15 maal een CIN III gemist, 16 maal een micro-invasief carcinoom en eenmaal een invasief carcinoom. In de groep van 2474 vrouwen werden 33 micro-invasieve en 9 invasieve carcinomen gemist bij het nemen van bipten onder colposcopisch zicht. Door Ahlgren (1975) werd 4 maal een micro-invasief carcinoom gemist bij een colposcopisch gericht genomen biopt in een groep van 144 vrouwen, allen met cervixcytologie verdacht van carcinoma in situ en zonder verdenking

op een micro-invasief proces. Bij conisatie werd in tweede instantie de diagnose micro-invasief cervixcarcinoom gesteld. Latere publicaties van Cinel (1990) en Skehan (1990) geven een volledigheid van de diagnostiek op grond van het colposcopisch gericht genomen biopt van respectievelijk 73% en 70%. In de groep van 118 patiënten van Skehan werden 2 micro-invasieve carcinomen gemist bij bioptering. Het blijkt uit deze gegevens dat met name het micro-invasief carcinoom colposcopisch moeilijk is te onderkennen.

Indien er geen volledig zicht is op de transformatiezone, is men er bij het nemen van een colposcopisch gericht biopt minder zeker van of het biopt wel representatief is. Velen kiezen dan voor het doen van een conusbiopsie.

De conusbiopsie

De conisatie werd aanvankelijk uitgevoerd als behandeling bij een histologisch bevestigde ernstige dysplasie of carcinoma in situ waarbij uterusextirpatie in verband met kinderwens of om andere redenen werd afgewezen. De ingreep, die onder algehele anaesthesie met de bistouri werd uitgevoerd, had als doel de gehele transformatiezone uit de cervix te verwijderen. De belangrijkste complicatie was de per- en postoperatieve bloeding. Ter voorkoming van deze complicatie werd het wondgebied aanvankelijk overhecht volgens een techniek ontwikkeld door Sturmdorf. Deze techniek van hechten heeft echter als mogelijke complicatie stenosering van de cervix. De toepassing van diathermie voor hemostase en het lokaal gebruik van vasoconstrictieve middelen maakten dat de bloeding als complicatie minder frequent voorkwam en hechten niet meer noodzakelijk was. Door deze verandering in de techniek werd het acceptabel om de conisatie ook als diagnostisch middel uit te voeren.

Voordat het colposcopisch onderzoek werd toegepast, was goede localisatie van de afwijking niet mogelijk, tenzij het ging om een macroscopisch zichtbare afwijking. De conusbiopsie is dan ook lang de enige mogelijkheid geweest om een zo zeker mogelijke diagnose te verkrijgen. Een conusbiopsie kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Er kan gebruik gemaakt worden van de bistouri, de laserstraal en electrochirurgie (electroconisatie).

De mogelijkheid om door middel van een conusbiopsie uitgevoerd met de bistouri, volledige diagnostiek te verkrijgen, wordt weergegeven in de dissertatie van Van Lent (1979). Hierin wordt een literatuuroverzicht gegeven van 16 auteurs, waarbij op een totaal van 2242 patiënten met een afwijkend cytologisch beeld 35 maal (1,6%) een invasief carcinoom werd gemist.

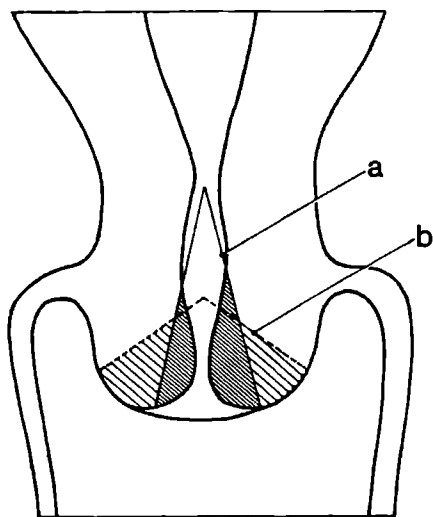
De invoering van de lasertechnologie maakt het mogelijk om met behulp van de laserstraal een conisatie uit te voeren. In de gynaecologie wordt gebruik gemaakt van de CO₂-laser. Door infiltratie met een lokaal anaestheticum in combinatie met een vasoconstrictief middel kan een conisatie worden verricht met slechts een geringe kans op bloeding. Hierdoor kan de ingreep in dagverpleging of zelfs poliklinisch worden uitgevoerd. De laserconisatie wordt veelal gebruikt voor de behandeling van CIN-laesies, nadat een histologische diagnose is gesteld op grond van een eerder genomen biopt. In een tweetal publicaties (Howell 1991 en Fowler 1992) wordt de kwaliteit van de laserconus voor histologisch onderzoek slecht genoemd als gevolg van thermische beschadiging. In een artikel van Wright (1992), waarin de thermische beschadiging door de laserconisatie werd vergeleken met weefsel verkregen door diathermische luxexcisie, werd de kwaliteit van beide als goed beoordeeld. Vermeld werd wel, dat de handelingen werden verricht door zeer ervaren operateurs. De vele publicaties die over het gebruik van de laser zijn verschenen, geven geen resultaten over de volledigheid van de diagnostiek, maar alleen succespercentages van de behandeling.

Gebruik makend van electrochirurgische technieken voerden onder anderen Link (1981) en Boulanger (1989) electroconisaties uit. De electroconisatie wordt uitgevoerd met een conisatie-electrode: een driehoekige draadelectrode waarvan ten minste één zijde is geïsoleerd. De geïsoleerde zijde van de electrode wordt in het endocervixkanaal gebracht. Na activering van de electrode wordt deze 360° gedraaid waardoor een conusvormig weefselfragment wordt verkregen. Link beschrijft het gebruik van een conisatiepistool waardoor het ronddraaien wordt vergemakkelijkt. In 98% van de gevallen was goed histologisch onderzoek mogelijk. Boulanger maakte gebruik van een conisatie-electrode waarvan twee zijden waren geïsoleerd. Bij vergelijking met de conisatie met de bistouri en de laserconisatie vond hij echter dat het weefsel slechter van kwaliteit was voor histologische onderzoek. Bovendien werd in de groep van de electroconisaties stenosevorming vaker als complicatie gezien dan na de laserconisatie.

In een redactioneel commentaar in de Lancet (1981) wordt de conusbiopsie als standaardprocedure voor diagnostiek en behandeling van CIN-laesies bepleit. De schrijver waarschuwt tegen de op dat moment sterk in opkomst zijnde destructieve technieken als laservaporisatie en cryocoagulatie: onderdiagnostiek en incomplete behandeling worden als grootste bezwaren hiervan genoemd. Ook Killackey (1986) pleit voor de conisatie als de te verkiezen diagnostische ingreep. In een serie van 393 patiënten werd door conisatie bij 18 patiënten (4,7%) alsnog een invasief proces gevonden, nadat aanvankelijk slechts een intra-epitheliale neoplasie was vastgesteld. Zowel Luesly (1987) als Lopes (1989) vragen zich echter af, of de criteria voor de conusbiopsie niet moeten worden bijgesteld. Op basis

van een case-control-studie concludeert Luesly, dat 50% van de conusbiopsieën waarin geen dysplasie werd gevonden, niet verricht had hoeven te worden als er meer aandacht was geweest voor het cytologisch beeld en het colposcopische onderzoek. Volgens hem moeten er strengere criteria opgesteld worden voor de conusbiopsie. Lopes vond bij 332 patiënten bij wie een conusbiopsie werd verricht in verband met een afwijkend cytologisch beeld en de transformatiezone niet geheel was te zien, in 34% geen afwijking bij histologisch onderzoek. De auteur pleit voor een meer conservatief beleid bij verdenkingen op geringe en matige dysplasie.

De diagnostische conus wordt, zoals gezegd, vooral toegepast in die gevallen waarbij de transformatiezone niet geheel is te zien. De hoogte van de conus wordt bepaald door het verloop van de transformatiezone in de endocervix. Echter, noch tijdens de conisatie met de bistouri noch tijdens de laserconisatie en de electroconisatie kan voldoende zicht verkregen worden op het verloop van de transformatiezone om te beoordelen of deze ook in zijn geheel in de conus is opgenomen. Ook de diepte van de epitheelinvaginaties kan tijdens de ingreep onvoldoende worden beoordeeld om zekerheid omtrent de representativiteit van de conus te hebben.



Afhankelijk van het veronderstelde verloop van de transformatiezone wordt een conus gemaakt die kan variëren van breed-kort tot smal-hoog (figuur 2.1). Omdat tijdens de conisatie niet met zekerheid gesteld kan worden dat de transformatiezone in zijn geheel is verwijderd, kan aansluitend aan de conisatie een endocervixcurettagage worden verricht om weefsel uit het endocervixkanaal te verkrijgen voor histologisch onderzoek.

figuur 2.1 conisatievormen:
a. smalle hoge conus
b. brede korte conus

De endocervixcurettage

Het verrichten van een endocervixcurettage is met name door Townsend (1970, 1981), Shingleton (1976) en Hatch (1985) verdedigd. Door de endocervixcurettage, die wordt uitgevoerd met een kleine, scherpe curette, kan weefsel worden verkregen voor histologische onderzoek. Het routinematig doen van een endocervixcurettage aansluitend aan het colposcopisch onderzoek en het nemen van bipten is dan ook in vele klinieken gebruikelijk. Ook indien de transformatiezone in haar geheel is te zien, wordt een endocervixcurettage geadviseerd (Kwikkel 1986). In de literatuur bestaat echter weinig eenduidigheid over de waarde van de endocervixcurettage. Myllynen (1984) vond bij slechts 23,5% van de patiënten met een positieve endocervixcurettage een dysplasie in de conus, terwijl 28,3% van de patiënten met een dysplasie in de conus een negatieve endocervixcurettage hadden. De conclusie uit het onderzoek van Moseley (1986) bij 200 patiënten is, dat endocervixcurettage wel zinvol is bij patiënten bij wie de transformatiezone in haar geheel is te zien, maar niet indien dat niet het geval is, omdat dan toch een conisatie zal plaatsvinden. Grainger (1987) vond bij 17,6% van 712 patiënten bij wie de transformatiezone geheel te zien was dysplasie in het endocervixcurettement. Spirtos (1987) daarentegen toont aan dat een positieve endocervixcurettage meestal het gevolg is van contaminatie van een laesie op de ectocervix en daarom maar van betrekkelijke waarde.

Met het materiaal verkregen door een endocervixcurettage wordt beoogd histologisch onderzoek te doen. Cytologisch onderzoek kan gedaan worden op materiaal vanuit de endocervix afgenomen met een Cytobrush. Frost (1990) toonde in een groep van 203 patiënten aan, dat het gebruik van de Cytobrush voor endocervicaal onderzoek samen met gericht genomen bipten een diagnose geeft die vollediger is dan de endocervixcurettage in combinatie met bipten. Anderson (1992) deed een prospectief gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van materiaal uit de endocervix bij vrouwen met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk die op grond van colposcopische bevindingen (onvolledig zicht op de transformatiezone) in aanmerking kwamen voor een conisatie. Er werd gerandomiseerd voor histologisch onderzoek van endocervixcurettement of cytologisch onderzoek van materiaal verkregen met de Cytobrush. De sensitiviteit van de verkregen diagnose bedroeg 56% met een percentage fout-negatieven van 44%. De negatief voorspellende waarde was 26%. De beide gebruikte technieken toonden onderling geen verschil. De conclusie luidde dan ook, dat een diagnose op grond van materiaal verkregen door endocervixcurettage of door endocervixuitstrijk in het algemeen geen invloed moet hebben op het beleid bij patiënten bij wie er onvoldoende zicht is op de transformatiezone. Samenvattend kan gezegd worden, dat op basis van elkaar tegensprekende literatuurgegevens de endocervixcurettage geen duidelijke plaats heeft in de diagnostiek bij patiënten met een afwijkende cervixcytologie.

Bij het streven naar een zo volledig mogelijke diagnostiek moet door het aanbieden van de gehele transformatiezone voor histologisch onderzoek een grotere volledigheid te bereiken zijn dan door het nemen van bipten. Een techniek waar er naar gestreefd wordt de gehele transformatiezone te verwijderen, is de diathermische-lusexcisie.

Diathermische-lusexcisie

De Fransman Cartier, propageerde als een van de eersten het gebruik van de diathermische lus voor het nemen van bipten (Cartier 1977). Door De Haan (1985) werd gewezen op de voordelen van de diathermische lus voor de diagnostiek. Door Prendiville (1986) werd aangetoond dat met behulp van de diathermische lus een bipt kan worden genomen dat beter beoordeelbaar is dan het bipt genomen met een bipttang. Door Howe (1991), Murdoch (1991), Buxton (1991) en Keijser (1992) werd aangetoond dat de volledigheid van de diagnostiek door diathermische-lusexcisie van de transformatiezone groter is dan van het colposcopisch gericht genomen bipt. In het onderzoek van Keijser werd bij 424 patiënten een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone verricht. In 99% van de gevallen werd de maximale histologische diagnose gesteld op het weefsel dat bij de eerste ingreep was verkregen. Alle (micro-)invasieve carcinomen (n=14) werden op grond van de eerste ingreep gediagnostiseerd.

Samenvatting

Bij vrouwen van wie een uitstrijk van de cervix als afwijkend wordt afgegeven, dient verder onderzoek plaats te vinden. Alleen door histologisch onderzoek is een zekere diagnose te verkrijgen. Hoewel het colposcopisch onderzoek de transformatiezone dicht bij de onderzoeker heeft gebracht, blijkt de representativiteit van het colposcopisch gericht genomen bipt vaak onvoldoende. Het micro-invasieve carcinoom wordt te vaak gemist. De verwijdering van de gehele transformatiezone lijkt het antwoord voor een meer volledige diagnostiek. Verscheidene auteurs, onder wie McIndoe (1989), Buxton (1991), Chapatte (1991) en Keijser (1992) pleiten voor het volledig verwijderen van de transformatiezone voor de diagnostiek.

Hoofdstuk 3

De behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie

Inleiding

De vraag of een histologisch bevestigde ernstige dysplasie dan wel een carcinoma in situ een behandeling behoeft, wordt op dit moment door iedereen bevestigend beantwoord. De behandeling bestaat uit het vernietigen of verwijderen van de gehele transformatiezone. Voor deze behandelingen zijn verschillende technieken beschikbaar. Of een dergelijke behandeling ook voor de geringe en matige dysplasie noodzakelijk is, staat ter discussie. Aangezien echter een geringe of matige dysplasie langdurig kan persisteren, zal na verloop van tijd veelal gekozen worden voor een behandeling waarbij het afwijkend epitheel wordt verwijderd of vernietigd. De technieken voor de behandeling van afwijkingen van het cervixepitheel zijn als volgt te verdelen:

- excisietechnieken
- destructietechnieken

Excisietechnieken

Het doel van de excisietechnieken is het afwijkende epitheel met een deel van het onderliggend stroma te verwijderen. Gestreefd wordt naar het weghalen van de gehele transformatiezone. Tot de excisietechnieken behoren:

- 1 uterusextirpatie
- 2 conisatie
- 3 diathermische-lusexcisie

ad 1. De wens om zo effectief mogelijk te behandelen in die gevallen waarin sprake is van een ernstige epitheelaandoening, heeft ertoe geleid dat de behandeling van de histologisch bevestigde ernstige dysplasie en het carcinoma in situ bestond uit een uterusextirpatie. De hogere frequentie van een epitheelafwijking bij jongere

vrouwen, het definitieve karakter van een uterusextirpatie en de hoge kosten van een operatieve ingreep met ziekenhuisopname hebben er toe geleid, dat er gezocht is naar een eenvoudiger en minder kostbare behandeling.

ad 2. Het streven naar behoud van de uterus ook bij patiënten met een histologisch bevestigde, ernstige dysplasie of een carcinoma in situ van de cervix leidde in de jaren vijftig tot het invoeren van de conisatie met de bistouri. Deze werd onder algehele anaesthesie uitgevoerd. In zijn proefschrift geeft Van Lent (1979) aan, dat het op juiste waarde beoordelen van de conisatie als behandelingsmethode door meerdere oorzaken bemoeilijkt wordt. Zo voert een aantal operateurs na de conisatie een uterusextirpatie uit, als in de snijranden van de conus een afwijking wordt gezien. De conisatie wordt dan als niet radicaal beschouwd. Dat het al of niet aanwezig zijn van de afwijking in de snijranden geen goed criterium is voor de beoordeling van de effectiviteit van de behandeling, werd pas later aangetoond. Dit gegeven zal verderop in dit Hoofdstuk 5 worden besproken. Ook spreekt een aantal auteurs alleen van recidieven en niet van restlaesies. In het proefschrift van Van Lent staan twee literatuuroverzichten: één waarbij radicale conisaties worden beschreven en één van niet-radicalen conisaties. Het feit dat veel "recidieven" binnen een jaar werden gediagnostiseerd, maakt het waarschijnlijk dat het ging om restlaesies en dus om incomplete behandelingen. In een groep van 3658 patiënten met een radicale conisatie, beschreven door 18 auteurs, werd bij 29 (0,8%) een "recidief" gevonden. Onder 849 patiënten met een niet-radicalen conisatie (10 auteurs) waren er 199 (23%) "recidieven".

Behalve met de bistouri, kan een conisatie ook uitgevoerd worden met een laserstraal. Het gebruik van de laserstraal voor het uitvoeren van een conisatie werd beschreven door onder anderen Wright (1984), Berget (1985), Baggish (1986), Sadoul (1986), Partington (1989) en Tabor (1990). De laserconisatie wordt onder colposcopische controle uitgevoerd. Voordelen van de laserconisatie zijn, dat de behandeling poliklinisch kan plaats vinden en weinig bloedverlies geeft, en dat de wondgenezing goed is. Als nadelen gelden dat de laserapparatuur duur is in aanschaf en onderhoud, de ingreep tamelijk veel tijd vraagt en de laserbehandeling onvoldoende is om een eventuele bloeding te stoppen. Succespercentages van de laserconisatie als primaire behandeling worden als volgt opgegeven: Wright: 95,9%, Berget: 98%, Baggish: 97%, Sadoul: 98,6%, Partington: 91,7%, Tabor: 95,1%. Door Baggish en Partington werd een vergelijkend onderzoek gedaan naar de resultaten van laserconisatie en laservaporisatie (destructietechniek). Beiden komen tot de conclusie dat er geen verschillen zijn wat betreft bloedverlies, acceptatie door de patiënte, succespercentage van de behandeling en wondgenezing. Bij Baggish duurde de laserconisatie gemiddeld 4 minuten langer dan de vaporisatie. Door beide auteurs werd het voordeel van

een volledig histologisch onderzoek als belangrijkste voordeel van de laserconisatie genoemd.

Het gebruik van de conisatie-electrode werd reeds beschreven onder het hoofdstuk diagnostische technieken (blz. 28). De beperking van de techniek ligt in het statische karakter van de electrode. Het gebruik van de electroconisatie vindt weinig toepassing.

ad 3. Zoals reeds bij de diagnostiek werd gemeld, beschreef Cartier (1977) het gebruik van de diathermische lus voor het nemen van bipten. Eerst door De Haan (1985) en later door Prendiville (1989) werd verslag gedaan van de diathermische-lusexcisie voor de behandeling van patiënten bij wie histologisch een cervicale intra-epitheliale neoplasie was vastgesteld. Nadien verschenen in een korte periode verscheidene publicaties waarin de resultaten van de diathermische-lusexcisie voor de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie werden besproken (Luesley 1990, Mor-Yusof 1990, Gunasekera 1990, Bigrigg 1990, Whitley 1990, Minucci 1991, Wright 1992, Keijser 1992). In tabel 3.1 zijn de resultaten van de behandeling weergegeven.

auteur	jaar	aantal	succes %
Prendiville	1989	102	98
Gunasekera	1990	98	95
Luesley	1990	616	96
Mor-Yosef	1990	50	90
Bigrigg	1990	1000	90
Whiteley	1990	52	91
Minucci	1991	130	85
Wright (kleine lus)	1992	275	80
(grote lus)	1992	141	94
Keijser	1992	424	82

Tabel 3.1: Behandelingsresultaten na een eenmalige diathermische-lusexcisie.

De succespercentages boven de 90% zijn vergelijkbaar met de resultaten van de laserconisatie. De slechtere resultaten na eenmalige lusexcisie van Wright (kleine lus: 80%) en Keijser (82%) zouden verklaard kunnen worden door het gebruik van de kleinere lus. Het streven om zo weinig mogelijk cervixweefsel weg te nemen, lijkt tot een slechter resultaat te leiden dan het gebruik van de grotere lus zoals door de overige auteurs werd gebruikt. Een andere verklaring kan zijn het colposcopisch zicht op de transformatiezone. In het onderzoek van Keijser werd geen patiënte uitgesloten op grond van het niet geheel kunnen zien van de transformatiezone. Andere onderzoekers gebruikten dit selectie criterium wel en verrichtten daarom geen lusexcisie bij deze patiënten.

Destructietechnieken

Is het doel van de excisie technieken de transformatiezone met de daarin aanwezige afwijking in haar totaliteit te verwijderen, het doel van de destructietechnieken is het afwijkende epitheel en zo mogelijk de gehele transformatiezone te vernietigen.

Om een destructietechniek verantwoord toe te passen moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- een (micro-)invasief carcinoom moet zijn uitgesloten
- er moet volledig zicht zijn op de transformatiezone
- er mag geen discrepantie bestaan tussen de cytologisch bevinding, het colposcopisch beeld en de histologische diagnose
- de techniek moet zodanig gekozen worden dat ook het epitheel van de crypten (invaginaties) wordt vernietigd.

De destructietechnieken hebben enkele voordelen ten opzichte van de excisie technieken. De technieken zijn eenvoudig uit te voeren. Cryocoagulatie en laservaporatie kunnen poliklinisch worden verricht. Beide technieken worden goed verdragen en geven weinig kans op bloeding. Na locale destructie vindt over het algemeen goede wondgenezing plaats met weinig kans op stenosevorming. Een belangrijk nadeel is echter dat er weefsel vernietigd wordt, zodat histologisch onderzoek ervan niet mogelijk is. Bij onvolledige behandeling als gevolg van het niet goed toepassen van de techniek kan de afwijking door verlittekening verborgen blijven bij nacontrole. In de verborgen epitheelafwijking kan alsnog een carcinoom ontstaan (Anderson 1993).

De meest gangbare destructietechnieken zijn:

- diathermische-electrocoagulatie
- cryocoagulatie
- laservaporisatie

De diathermische-electrocoagulatie is door Chanen (1983) en Giles (1987) beschreven als een effectieve methode voor de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie. Door het in de cervix steken van naaldelectrodes op een afstand van 2mm onderling en tot een maximale diepte van 7mm wordt bereikt dat het hele oppervlakte-epitheel en een deel van het onderliggende stroma door coagulatie worden vernietigd. Nadelen van deze techniek zijn, dat algehele of regionale anaesthesie vereist is in verband met de pijnlijkheid van de behandeling

en dat er een aanzienlijke vaginale afscheiding is gedurende 10 tot 14 dagen. De door de beide auteurs opgegeven succespercentages zijn respectievelijk 97,3 en 93,9.

Bij cryocoagulatie wordt gebruik gemaakt van het feit dat weefsel afsterft als het enige tijd aan temperaturen van -20° Celsius wordt blootgesteld. In zijn proefschrift beschrijft Boonstra (1987) de effecten van cryocoagulatie op de portio. Zijn conclusie luidt, dat cryocoagulatie als sparende behandelingsmethode bij CIN alleen toegepast kan worden als aan de algemeen geldende voorwaarden voor locale destructie is voldaan. De keuze van de vriesprobe en de vriestechniek zijn van groot belang voor de effectiviteit van de behandeling. In een review door Berget (1985) bleek het over-all succespercentage van alle vormen van CIN behandeld met cryocoagulatie bij 2924 patiënten tussen de 85% en 96% te liggen. Dit komt overeen met de resultaten van de laservaporisatie. De cryocoagulatie is lange tijd de eerste keus geweest voor de behandeling van de CIN-laesies bij patiënten bij wie behoud van de uterus gewenst was. Een nadeel van de cryocoagulatie is dat de diepte van het vrieseffect moeilijk te bepalen is en er daardoor met name bij uitgebreide en diepe laesies een grote kans bestaat op onderbehandeling (Creasman 1984).

Het gebruik van de CO_2 -laser werd bij de conusbiopsie reeds besproken (blz. 28). Een andere toepassing van de energie van de laserstraal is het "vaporiseren" (verdampen) van het oppervlakte-epitheel. Oppervlakte-epitheelcellen worden door de laserstraal opgeblazen. Hierdoor kan het afwijkend epitheel en onderliggende stroma tot op elke gewenste diepte worden vernietigd. Uit een literatuuroverzicht van de behandelingsresultaten na een eenmalige laserbehandeling bij 3922 patiënten blijkt het succespercentage te variëren van 76 tot 96 met een gemiddelde van 88% (Helmerhorst 1988).

De toepassing van de lasertechniek in de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie heeft geleid tot een aantal publicaties waarin de resultaten van de laservaporisatie werden vergeleken met die van de cryocoagulatie (Townsend 1983, Jobson 1984, Kwikkel 1985, Berget 1987, Ylikoski 1989, Berget 1991). De succespercentages verschilden bij geen van de auteurs significant van elkaar. Wel waren er verschillen in vaginale afscheiding na de ingreep en in acceptatie door de patiënte. De cryocoagulatie veroorzaakt gedurende langere tijd (10 tot 14 dagen) veel vaginale afscheiding, de laservaporisatie veroorzaakt gedurende kortere tijd (7 tot 10 dagen) een geringe waterige afscheiding. Door patiënten die behandeld waren met laservaporisatie werd meer pijn aangegeven. Twee auteurs (Jobson en Berget) beschrijven een significant verschil wat betreft het zicht op de nieuw gevormde transformatiezone. Na laservaporisatie blijkt de

transformatiezone bij colposcopisch onderzoek duidelijk beter zichtbaar te zijn dan na cryocoagulatie.

Samenvatting

Een algemeen geaccepteerd beleid bij een histologisch bewezen cervicale intra-epitheliale neoplasie is het verwijderen dan wel vernietigen van de transformatiezone. In de loop van de jaren werden hiervoor verschillende technieken ontwikkeld. Op grond van de toepassing van de colposcoop en het daarmee zichtbaar maken van de transformatiezone werd, indien er volledig zicht was op de transformatiezone en een (micro-)invasief carcinoom was uitgesloten, aan de destructietechnieken de voorkeur gegeven. Het aantal ingrijpende excisie-technieken zoals uterusextirpatie en conisatie met de bistouri werden hierdoor sterk teruggedrongen. De destructietechnieken zijn eenvoudig uit te voeren en de complicaties zijn gering. Een nadeel is, dat een deel van het afwijkend epitheel wordt vernietigd en daardoor niet beschikbaar is voor histologisch onderzoek. Bovendien kan zich alsnog een carcinoom ontwikkelen indien onvolledige destructie heeft plaats gevonden.

Hoofdstuk 4

Complicaties die kunnen optreden als gevolg van diagnostiek en behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie

Inleiding

Het merendeel van de ingrepen dat in het kader van diagnostiek en behandeling bij patiënten met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk wordt verricht, is in opzet preventief. De cervicale intra-epitheliale neoplasie wordt verwijderd om het ontstaan van een invasief proces te voorkomen. De onzekerheid over de kans op overgang van een premaligne afwijking naar een invasief proces rechtvaardigt deze behandeling van voor premaligniteit verdachte afwijkingen. De behandeling dient echter wel zodanig te zijn, dat de schade die aan de cervix wordt toegebracht, tot een minimum beperkt blijft. Dit geldt ook voor de per- en postoperatieve complicaties. De cervix heeft immers een belangrijke functie bij het tot stand komen en behoud van een zwangerschap. Als gevolg van veranderingen aan de cervix kan die functie geheel of gedeeltelijk verloren gaan. De complicaties die als gevolg van een behandeling kunnen optreden, worden verdeeld in:

- 1 per- en postoperatieve complicaties;
- 2 secundaire complicaties.

Per- en postoperatieve complicaties

Hieronder worden verstaan de complicaties die ontstaan tijdens de behandeling en de complicaties die optreden tijdens de periode van de wondgenezing:

- een bloeding tijdens de ingreep waarvoor hechten noodzakelijk is of die een bloedtransfusie nodig maakt;
- pijnklachten tijdens de ingreep waardoor de ingreep als zeer vervelend wordt ervaren;

- bloeding na de behandeling en binnen de genezingsfase (4 weken) waarbij behandeling noodzakelijk is;
- manifeste cervicitis tijdens de genezingsfase waarvoor behandeling met antibiotica noodzakelijk is;
- vaginale afscheiding die door de patiënte als zeer hinderlijk wordt ervaren.

Secundaire complicaties

Tijdens de herstelfase kan de portio zodanig veranderen dat er functiestoornissen optreden:

- "pin-point"-ostium en stenose; als gevolg van een nauwe toegang van het endocervixkanaal kan het vóórkomen, dat een goede cervixuitstrijk niet is af te nemen. Stenosering of obliteratie van het ostium kan een afvloedbelemmering van menstratiebloed veroorzaken, resulterend in dysmenorrhoe of hematometra;
- fertiliteitsstoornis; door het wegnemen van te veel cilindrisch epitheel kan de hoeveelheid cervixslijm in de peri-ovulatoire fase onvoldoende zijn waardoor de kans op zwangerschap wordt verminderd;
- cervixinsufficiëntie; door het wegnemen van te veel stroma kan er tijdens de zwangerschap een cervixinsufficiëntie optreden waardoor de portio ontsluit, met als resultaat een (dreigende) partus immaturus of prematurus;
- cervixdystocie; als gevolg van verlittekening kan de cervix tijdens de baring onvoldoende ontsluiten, waardoor een vaginale baring onmogelijk wordt.

Complicaties van de afzonderlijke behandelingstechnieken

Conisatie

De meest beschreven complicatie bij conisatie met de bistouri is de per- en postoperatieve bloeding. Deze werd gezien in respectievelijk 14,3%, 13,0% en 15,3% bij Larsson (1983), Luesley (1985) en Kristensen (1990). Uit het gerandomiseerd onderzoek van Kristensen naar de gevolgen van de conisatie met de bistouri in vergelijking met de laserconisatie bleek echter dat ook bij de laserconisatie in 11,7% een bloeding als complicatie optrad. Luesley (1985) relateerde de optredende complicaties aan de grootte en de vorm van de conus. Bij het maken van een brede conus werden significant meer nabloedingen gezien dan bij de smalle conus.

Een andere complicatie na conisatie is de stenose of vernauwing van het endocervixkanaal. De stenose werd door Luesley significant vaker gezien indien de conuslengte meer dan 25 mm bedroeg.

De gevolgen van de conisatie voor fertiliteit en zwangerschap werden beschreven door onder andere Weber (1979), Leiman (1980), Buller (1982) en Moinian (1982). Weber kon op basis van literatuurgegevens van 20 auteurs geen verandering aantonen voor fertiliteit, abortusfrequentie en vroeggeboorte na conisatie. Leiman analyseerde het verloop na conisatie van 88 zwangerschappen bij 77 patiënten en kwam tot de conclusie, dat er een verhoogd risico is op een partus immaturus en prematurus maar dat dit gerelateerd is aan de grootte van de conus. Buller daarentegen vond geen effect van conisatie op het zwangerschapsverloop. Moinian legde bij 17 van 90 patiënten na conisatie een cervicale cerclage aan in verband met verdenking op cervixinsufficiëntie. Deze patiënten waren allen voordien spontaan à terme bevallen. Bij 6 patiënten die een spontane bevalling in de anamnese hadden, diende na conisatie een sectio caesarea te worden verricht in verband met cervixdystocie door verlittekening. Het verschil tussen de genoemde resultaten is mogelijk te verklaren uit de wijze waarop de conisatie werd verricht. Hierbij zijn de hoogte van de conus en de totale hoeveelheid verwijderd weefsel een belangrijke factor.

Cryogoagulatie en laservaporisatie

Bij destructie van weefsel door cryoagulatie of laservaporisatie wordt geen scherp wondoppervlak gemaakt. De kans op bloeding is dan ook minimaal. Complicaties betreffen meer het ongerief voor de patiënte, zoals lange tijd vaginale afscheiding. De gevolgen voor fertiliteit en zwangerschapsafloop zijn door meerdere auteurs onderzocht (Baram 1985, Monaghan 1982, Hemmingson 1982, Anderson 1984, Soutter 1986). Geen van deze onderzoeken laat een nadelig effect zien van de destructieve technieken voor fertiliteit en zwangerschapsafloop.

Samenvatting

In het algemeen kan gesteld worden dat het aantal complicaties als gevolg van diagnostiek en behandeling van patiënten met cervicale intra-epitheliale neoplasie beperkt is. De excisietechnieken hebben als meest voorkomende complicatie de bloeding, welke in 10-15% optreedt. Er lijkt een relatie tussen de grootte van de conus en secundaire complicaties die kunnen optreden in de vorm van stenose van de endocervix of cervixdystocie bij zwangerschap. Over de complicaties die als gevolg van de diathermische-lusexcisie kunnen optreden, zijn in de literatuur nog weinig gegevens voorhanden. De destructieve technieken geven aan de patiënten met name ongerief maar weinig directe en secundaire complicaties.

Hoofdstuk 5

De controle van patiënten behandeld voor een cervicale intra-epitheliale neoplasie

Inleiding

De behandeling van patiënten met een cervicale intra-epitheliale neoplasie is erop gericht de transformatiezone met de daarin gelegen epitheelafwijking te vernietigen of te verwijderen, zodat na de behandeling de cervix vrij is van afwijkend epitheel. In Hoofdstuk 3 zijn de verschillende behandelingstechnieken beschreven. Afhankelijk van de toegepaste behandelingstechniek kan de effectiviteit van de behandeling op verschillende wijzen worden beoordeeld. Bij een excisie techniek als de conisatie kunnen snijranden worden beoordeeld op het aanwezig zijn van de epitheelafwijking in de snijranden. Naast de beoordeling van de snijranden kan ook de histologische beoordeling van het endocervixcurettement, verkregen aansluitend aan een conisatie, iets zeggen over de verwachte volledigheid van de behandeling. Bij de destructieve technieken als cryocoagulatie, electrocoagulatie en laservaporisatie kan het resultaat van de behandeling worden gecontroleerd door de beoordeling van de cervixuitstrijk en het colposcopisch onderzoek. Aan de hand van literatuurgegevens zal de waarde van de verschillende controlecriteria worden besproken.

Beoordeling chirurgische snijvlakken

De kans op het nog aanwezig zijn van een restlaesie na conisatie werd in het verleden vaak beoordeeld op basis van het al of niet aanwezig zijn van afwijkend epitheel in de snijranden van de conus. Indien in de snijranden van de conus nog afwijkend epitheel werd aangetroffen, was het advies een uterusextirpatie te verrichten (Allen 1964). Over de betekenis van de aanwezigheid van de afwijking in de snijranden van een conus is de literatuur niet eensluidend. Auteurs als

Enterline (1963), Ahlgren (1975) en Burghardt (1980) kennen grote waarde toe aan de beoordeling van de snijranden. Zij vinden bij vrije snijranden weinig restlaesies. Auteurs als Moore (1961), Schulman (1961), Albrechtsen (1972) en Ostergard (1980) daarentegen vinden geen duidelijke correlatie tussen het vrij zijn van de snijranden en het volledig verwijderd zijn van de laesie. In een analyse door Lubicz (1984) van 345 patiënten die een conusbiopsie ondergingen gevolgd door een uterusextirpatie, werd in 60% van de gevallen geen afwijking meer gevonden ondanks afwijkingen in de snijranden van de conus. Zijn conclusie luidde dan ook dat bij afwijkingen in de snijranden van de conus een afwachting beleid gevoerd kan worden en cytologische controle kan worden afgewacht.

Endocervixcurettage

De waarde van de endocervixcurettage voor de diagnostiek werd eerder besproken (blz. 30). De conclusie luidde dat er voor de endocervixcurettage voor de diagnostiek geen duidelijke plaats was. Men kan een endocervixcurettage doen aansluitend aan de conisatie om na te gaan, of er in het resterende deel van de endocervix afwijkend epitheel aanwezig is. Hierover is weinig in de literatuur bekend. Husseinzadeh (1989) vond bij 74% van de patiënten (n=35) bij wie in de endocervixcurettage aanwijzing voor een CIN-laesie werd gevonden, deze terug in het uteruspreparaat.

Colposcopisch onderzoek

De vraag of colposcopisch onderzoek noodzakelijk is voor de follow-up van patiënten behandeld voor CIN, werd door zowel Falcone (1986) als Lopes (1990) ontkennend beantwoord. Falcone analyseerde de follow-up in een groep van 750 patiënten. In 95% van de gevallen was gebruik gemaakt van een destructieve techniek (60% cryocoagulatie, 35% laservaporisatie), bij 2,5% werd een excisie techniek gebruikt en bij 2,5% werd er lokaal met 5% 5-fluoruracilcrème behandeld. Niet eenmaal werd een incomplete behandeling ontdekt op basis van colposcopisch onderzoek alleen. Ook Lopes kon op basis van colposcopisch onderzoek alleen geen incomplete behandeling ontdekken in een groep van 1000 patiënten behandeld met laservaporisatie.

De controle na de behandeling is er op gericht om eventueel resterend afwijkend epitheel op te sporen. Hiervoor moet het epitheel toegankelijk zijn en een uitstrijk van dat epitheel moet microscopisch kunnen worden beoordeeld. Buxton (1987) onderzocht de relatie tussen het cytologisch beeld van een cervixuitstrijk na conisatie, het aanwezig zijn van afwijkend epitheel in de conussnijranden en de aanwezigheid van een restlaesie. Zijn conclusie luidde, dat het vinden van een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk na conisatie meer zegt over het al dan niet aanwezig zijn van een restlaesie dan het aanwezig zijn van een epitheelafwijking in de snijranden van de conus. Door Trimbos (1983) werd onderzoek verricht naar de betrouwbaarheid van het cytologisch onderzoek na conisatie van de cervix. Hij bekeek de betrouwbaarheid van het cytologisch onderzoek na coagulatie en na het plaatsen van Sturmdorf-hechtingen. Zijn bevinding was, dat na electrocoagulatie het cytologisch onderzoek een betrouwbaarder resultaat afleverde dan na het plaatsen van Sturmdorf-hechtingen. De uitstrijk dient een weergave te zijn van de nieuwgevormde transformatiezone en moet daarom endocervicaalcylindrische cellen, plaveiscellen en/of squameus metaplastische cellen bevatten. Voor de bepaling van de plaats van de transformatiezone kan een eenmalig colposcopisch onderzoek gewenst zijn.

Samenvatting

Het doel van de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie is het vrij maken van de cervix van afwijkend epitheel. Indien in de snijrand van het verwijderde weefsel afwijkend epitheel wordt gezien kan dat betekenen dat de afwijking niet geheel is verwijderd. Zoals uit meerdere onderzoeken is gebleken, geeft deze bevinding echter onvoldoende zekerheid over het nog aanwezig zijn van een restlaesie, zodat op grond van afwijkend epitheel in de snijrand van de conus een tweede behandeling niet zonder meer is gerechtvaardigd. Ook het onderzoek van een endocervixcurettement, afgenomen aansluitend aan een behandeling, geeft onvoldoende zekerheid over de effectiviteit hiervan. Zoals het cytologisch onderzoek van de cervixuitstrijk dient voor het opsporen van cervicale intra-epitheliale neoplasie, zo kan dit onderzoek ook dienen voor het opsporen van een restlaesie.

Hoofdstuk 6

Verantwoording van de studie

Inleiding

Aan het eind van jaren zeventig werd in het AZN bij patiënten met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk een beleid gevoerd dat zich als volgt laat samenvatten: indien er bij colposcopisch onderzoek volledig zicht was op de transformatiezone werden er bipten genomen voor histologisch onderzoek. Werde er in de bipten geen aanwijzing gevonden voor een invasief carcinoom en luidde de histologische diagnose "ernstige dysplasie" of "carcinoma in situ" dan bestond de behandeling uit uterusextirpatie of conisatie. Voor de conisatie werd gekozen bij vrouwen die nog kinderwens hadden of om andere redenen geen uterusextirpatie wensten. Als de histologische diagnose van het biopt luidde "geringe" of "matige dysplasie", dan werd er overgegaan tot electrocoagulatie of cryocoagulatie. Was er bij colposcopisch onderzoek geen volledig zicht op de transformatiezone, dan werd een conisatie verricht. Afhankelijk van de histologische diagnose welke werd gesteld op grond van de conus kon alsnog een uterusextirpatie volgen.

Als gevolg van de start van het bevolkingsonderzoek in drie proefregio's in 1976 en door het afnemen van een cervixuitstrijk bij de controle in verband met het gebruik van orale anticonceptiva, steeg het totaal aantal afgenomen uitstrijken en daarmee ook het aantal uitstrijken met een cytologische beeld verdacht voor dysplasie of carcinoma in situ. Een toename van het aantal jonge vrouwen met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk was het gevolg (Van Lent 1979). Hierdoor onstond de behoefte aan een eenvoudige methode voor diagnostiek en behandeling van deze patiënten. Daarbij ging de voorkeur uit naar technieken die poliklinisch konden plaatsvinden. De opkomst van de lasertechniek en de toepassing ervan in de geneeskunde sloten goed aan bij deze wens. De laser-vaporisatie als destructieve behandeling bij geringe epitheelafwijkingen en de laserconisatie vervingen de cryocoagulatie en de conisatie met de bistouri.

Verantwoording

Een andere techniek die paste in de nieuwe ideeën was het gebruik van de diathermische lus. Dit was door Cartier (1977) beschreven voor het nemen van biopten en het excideren van de transformatiezone. Met een metalen lusje van 5mm x 5mm schildde hij de transformatiezone weg. Met dit concept als uitgangspunt werden door Kenemans en De Haan in het AZN modificaties aangebracht in de grootte van de lusjes. In kortere tijd en met minder handelingen kon hierdoor de transformatiezone worden verwijderd. Ook bleek dat het mogelijk was om het in de endocervix gelegen deel van de transformatiezone te verwijderen, nadat eerst het op de ectocervix gelegen deel was verwijderd.

Door het toepassen van deze nieuwe techniek zouden de basisprincipes die golden voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk misschien kunnen worden verlaten. Deze twee basisprincipes waren:

- 1 géén behandeling doen voordat een histologische diagnose is gesteld en een (micro-)invasief carcinoom is uitgesloten;
- 2 indien er bij colposcopisch onderzoek geen volledig zicht is op de transformatiezone, altijd een conisatie verrichten.

Gebaseerd op de navolgende inzichten kunnen deze basisprincipes worden gewijzigd:

- 1 door colposcopisch onderzoek kan de plaats van de transformatiezone worden bepaald;
- 2 het uitsluiten van een (micro-)invasief carcinoom is alleen mogelijk door middel van een volledig histologisch onderzoek;
- 3 de diathermische-lusexcisie is een techniek waarbij geen weefsel wordt vernietigd en de gehele transformatiezone beschikbaar is voor histologisch onderzoek;
- 4 de diathermische-lusexcisie maakt het mogelijk de transformatiezone zowel in de breedte als in de diepte in haar geheel of in gedeelten te verwijderen.

Indien men uitgaat van bovenstaande inzichten, zou het mogelijk moeten zijn om na een colposcopisch onderzoek de transformatiezone met behulp van de diathermische lus te verwijderen en zo bij alle patiënten met een afwijkend cytologisch beeld een volledige diagnose te stellen en tegelijkertijd de patiënte effectief te behandelen.

Vraagstelling

Mocht dit zo zijn, dan heeft deze techniek duidelijk voordelen, doordat diagnostiek en behandeling gecombineerd kunnen worden zonder dat dit voor de patiënte nadelige gevolgen heeft. In dit proefschrift zal antwoord gegeven moeten worden op de volgende vragen:

- 1 Is de diagnose op grond van een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone vollediger dan na het nemen van bipten onder colposcopisch zicht of andere uit de literatuur bekende biopsie-technieken?
- 2 Is de kans op effectieve behandeling na één diathermische-lusexcisie gelijkwaardig aan die van andere behandelingstechnieken?
- 3 Welke zijn de complicaties die als gevolg van de diathermische-lusexcisie kunnen optreden?
- 4 Dient bij alle patiënten met een cytologisch beeld verdacht voor een cervicale intra-epitheliale neoplasie de diathermische-lusexcisie de voorkeur te hebben boven andere technieken?

DEEL II

Opzet van het onderzoek

Hoofdstuk 7

Patiëntenpopulatie

Inleiding

Het onderzoek in dit proefschrift is gebaseerd op gegevens van de afdeling Gynaecologie van het Instituut voor Obstetrie en Gynaecologie van het AZN en de afdelingen Cytologie en Histologie van het Instituut voor Pathologie van het AZN.

In de periode van 1 januari 1981 tot 31 december 1990 werden 1121 patiënten behandeld in verband met een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk. Van het onderzoek zijn uitgesloten die patiënten bij wie macroscopisch of colposcopisch sterke verdenking op een invasief carcinoom bestond. Er werd geen selectie gemaakt op grond van het wel of niet volledig zicht hebben op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek.

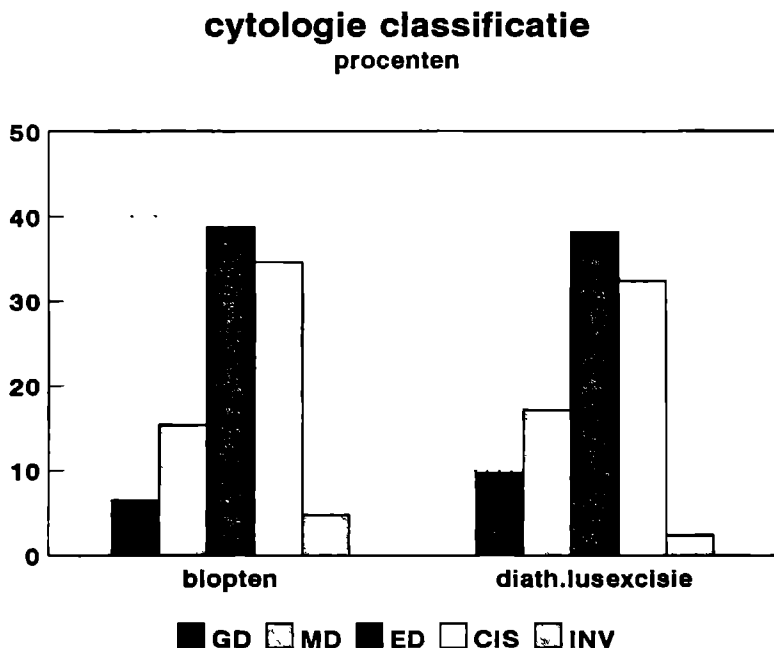
De patiënten zijn verdeeld in twee groepen:

- 1) 214 vrouwen bij wie, na het vaststellen van een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk, eerst een colposcopisch gericht biopt werd genomen voor het stellen van een histologische diagnose, alvorens tot eventuele behandeling over te gaan. Het biopt kan genomen zijn met een biopptang of met een diathermische lus.
- 2) 907 vrouwen bij wie, na het vaststellen van een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk, een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone werd verricht zonder voorafgaande biopten, met het doel diagnostiek en behandeling te combineren.

De twee patiëntengroepen zijn op een drietal kenmerken met elkaar vergeleken: cytologische classificatie, leeftijd en het colposcopisch zicht op de transformatiezone. De toegepaste statistische methoden staan vermeld op bladzijde 63.

Cytologie-classificatie

De patiënten die in dit onderzoek beschreven worden, hadden allen een afwijkend cytologisch beeld van de cervixuitstrijk. Als een afwijkend cytologisch beeld zijn beschouwd de uitstrijken met de Klasse 3A, 3B, 4 en 5. De gegevens over het cytologisch beeld van de cervixuitstrijk zijn de oorspronkelijk afgegeven diagnoses. Er heeft geen revisie plaatsgevonden van het materiaal. De gehanteerde indeling is als volgt: Klasse 3A geringe dysplasie, Klasse 3A matige dysplasie, Klasse 3B ernstige dysplasie, Klasse 4 carcinoma in situ en Klasse 5, een uitstrijk verdacht voor een (micro-)invasief carcinoom of waarbij een invasief proces niet kan worden uitgesloten.



Figuur 7.1: Procentuele verdeling van de cytologie-classificaties. Er is geen statistisch verschil tussen de groep blopten en de groep diathermische-lusexclisies wat betreft de verdeling van de cytologie-classificatie ($p = 0.21$).

GD: beeld passend bij geringe dysplasie

MD: beeld passend bij matige dysplasie

ED: beeld passend bij ernstige dysplasie

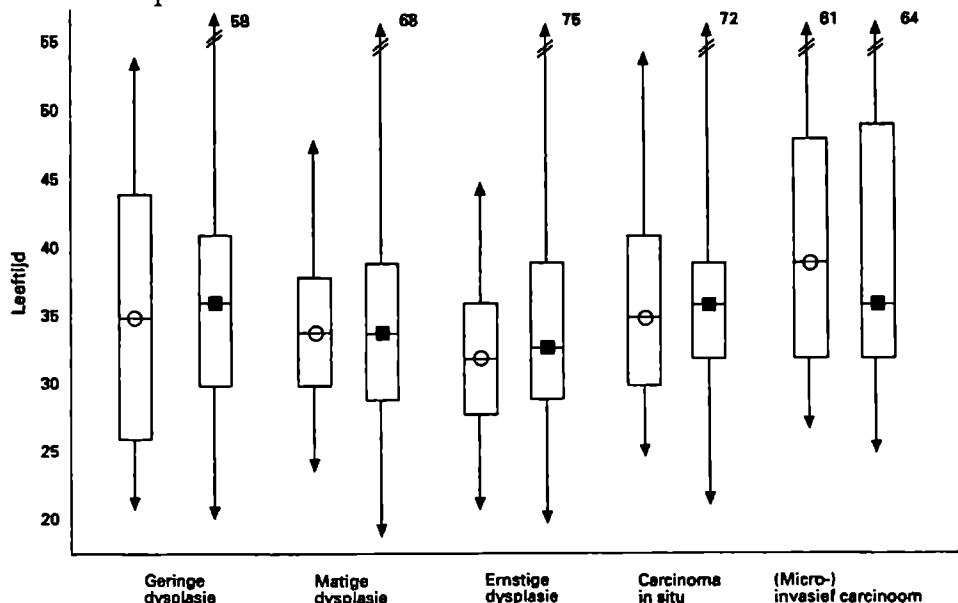
CIS: beeld passend bij carcinoma in situ

INV: beeld passend bij (micro-)invasief carcinoom of invasief proces niet uitgesloten

Tot voor kort werd bij de beoordeling van een uitstrijk met name gelet op afwijkingen van het squameus metaplastisch epitheel en het plaveiselepitheel. Pas de laatste jaren is er meer belangstelling voor afwijkingen van het cilinderepitheel. De uitslag van de cervixuitstrijk kan dan ook luiden: geringe atypie, matige atypie of ernstige atypie van het cilinderepitheel of adenocarcinoma in situ. Hierbij wordt dezelfde klasse-indeling gehanteerd als bij plaveiselcelafwijkingen: 3A (geringe en matige atypie), 3B (ernstige atypie) en 4 (adenocarcinoma in situ). Het vervolgbeleid is overeenkomstig dat bij de dysplasieën. In de onderzoekspopulatie waren de atypieën van het cilinderepitheel als volgt verdeeld: 9x geringe atypie, 7x matige atypie, 4x ernstige atypie en 5x adenocarcinoma in situ. Gezien het geringe aantal op het totaal van de patiënten zijn de patiënten met een cytologisch beeld verdacht voor atypie van het cilinderepitheel ondergebracht bij de overeenkomstige dysplasiegroep. Figuur 7.1 toont een grafische weergave van de procentuele verdeling van de cytologie-classificaties voorafgaand aan respectievelijk de biopten en de diathermische-luxexcisie. De groepen zijn niet verschillend wat betreft de verdeling van de cytologie-classificatie.

Leeftijd

De leeftijdsverdeling van de cytologie-classificatie is weergegeven in figuur 7.2 voor de biopten en diathermische-luxexcisie.



Figuur 7.2: Leeftijd (mediaan, kwartielen en uiterste waarden).

○ patiënten waarbij biopten werden genomen

■ patiënten waarbij een diathermische-luxexcisie van de transformatiezone plaatsvond.

Variantie-analyse van de leeftijden met betrekking tot de verdeling naar dysplasie en naar de gebruikte techniek (biopt of luxexcisie), laat zien dat per dysplasie-classificatie de leeftijdsverdeling niet verschillend is tussen de bioptgroep en de luxexcisiegroep. Wel is er een verschil in leeftijdsverdeling indien er alleen gekeken wordt naar de dysplasie-classificatie. De groep patiënten met een cytologische verdenking op ernstige dysplasie is gemiddeld jonger dan de patiënten uit de andere dysplasiegroepen.

Het colposcopisch zicht op de transformatiezone

Een van de uitgangspunten bij het invoeren van de diathermische-luxexcisie was, dat het bij colposcopisch onderzoek geen volledig zicht hebben op de transformatiezone geen contra-indicatie is voor het uitvoeren van de techniek. Het wel of niet volledig zicht hebben op de transformatiezone is dan ook geen criterium geweest voor het wel of niet verrichten van de diathermische-luxexcisie. Om waarde toe te kennen aan het onder colposcopisch zicht genomen biopt is het wel van belang dat het zicht op de transformatiezone bekend is. Dit is weergegeven in tabel 7.1. De groepen zijn statistisch verschillend. In de groep van de vrouwen bij wie een luxexcisie is uitgevoerd zitten significant meer patiënten bij wie geen volledig zicht op de transformatiezone is of waarvan de beoordeling hiervan niet bekend is.

transformatiezone	biopten		diathermische-luxexcisies	
	aantal	%	aantal	%
geheel te zien	146	68,2	453	49,9
geheel te zien na spreiden	43	20,1	273	30,1
niet geheel te zien	24	11,2	155	17,1
niet bekend	1	0,5	26	2,9
totaal	214	100	907	100

Tabel 7.1 Het zicht op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek. De waarneming is weergegeven in absolute aantallen en procenten van de groep vrouwen bij wie colposcopisch gericht biopten werden genomen en voor de vrouwen bij wie een diathermische-luxexcisie plaatsvond.

Hoofdstuk 8

Techniek en methode

Diathermie

Inleiding

Hitte wordt voor de behandeling van menselijke weefsels al lang toegepast. Het gebruik van een gloeiende tak of ijzeren staaf is een primitieve manier om een zieke plek (zweer, slangebeet) te verbranden, waarna door spontane reëpithelialisatie een, al of niet fraai, herstel van de veroorzaakte brandwond wordt verkregen. Het basisprincipe van deze behandeling is warmte: door temperatuurstijging in weefsel gaan eiwitten denatureren en coaguleren, wat dood van de cel tot gevolg heeft (Jackson 1970).

Energie in de vorm van warmte komt vrij bij het opwekken van hoogfrequente stroom. Hoogfrequente stroom wordt sedert de negentiende eeuw toegepast voor neuromusculaire stimulatie. In 1892 werd door Arsène d'Arsonval ontdekt, dat een stroomfrequentie van 10.000 cycli per seconde geen neuromusculaire stimulatie veroorzaakt maar wel hitte produceert. Door Oudin werd in 1899 de apparatuur van D'Arsoval gemodificeerd. Hierdoor was hij in staat vonkjes te produceren die weefsel oppervlakkig vernietigden. In 1907 werd door DeForest een triode ontwikkeld, waarmee een elektrische output kon worden verkregen van meer dan 70 watt bij een frequentie van meer dan 200.000 hertz. Hiermee was hij in staat een huidincisie te maken. De basis voor de electrochirurgie was gelegd.

Basisprincipes electrochirurgie

Het basisprincipe van de huidige electrochirurgie is het gebruik van weefsel als weerstand tussen twee elektrische geleiders. Twee vormen zijn hierbij te onderscheiden:

- de monopolaire techniek
- de bipolaire techniek

Bij de monopolaire techniek wordt gebruik gemaakt van een klein metalen contactoppervlak (naaldelectrode, balelectrode of luselectrode) om een grote stroomdichtheid te krijgen op de overgang van metaal naar weefsel. Dit veroorzaakt ter plaatse de benodigde warmteontwikkeling. Aan de andere zijde van het weefsel wordt een grote plaalectrode geplaatst (neutrale electrode), die er voor zorgt dat de stroom het weefsel verlaat met een zeer lage stroomdichtheid, dus zonder warmteontwikkeling. Voor deze stroomkring moeten frequenties gebruikt worden boven de 100.000 hertz om geen interferentie te krijgen met normale zenuw- en spieractiviteit. Bij de huidige apparatuur wordt gebruik gemaakt van frequenties rond de 500.000 hertz.

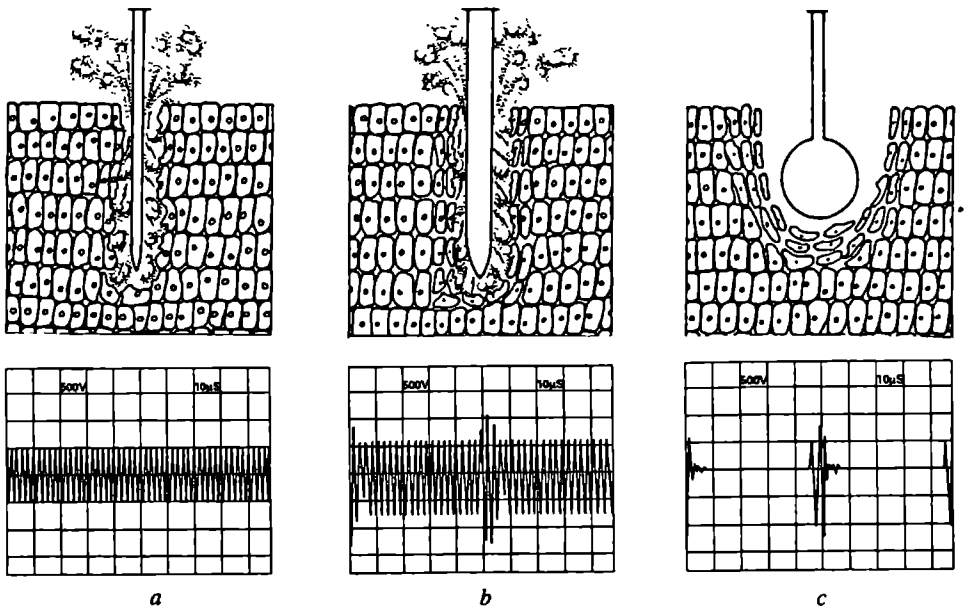
Bij de bipolaire techniek worden 2 electrodes gecombineerd in één chirurgisch instrument, bijvoorbeeld een pincet. De elektrische stroom loopt van het ene been van de pincet (electrode) door het opgepakte weefsel naar het andere been van de pincet (andere electrode). De stroombaan blijft dus beperkt tot het weefsel binnen de pincet. Een neutrale electrodeplaat is in dit geval dus niet nodig.

De electrochirurgische unit (Harris, Valleylab Inc.)

De moderne electrochirurgische unit heeft de mogelijkheid twee fundamenteel verschillende basisgolfvormen te produceren. Dit zijn enerzijds de continue sinusgolfvorm en anderzijds de duidelijk intermitterende pulserende golfvorm. Daarnaast is er een derde golfvorm beschikbaar die afgeleid is uit de beide andere golfvormen: een menging van de sinusgolf met de pulserende golf (figuur 8.1). In de praktijk blijkt de continue sinusgolf een zuivere snede te geven met een gering coagulerend effect. De sterk pulserende golfvorm is ideaal om een goede fulgeratie (sproeicoagulatie) te bewerkstelligen.

Electrochirurgisch snijden

Om een goede snede te verkrijgen dient men het weefsel alleen op de plaats van de snij-electrode zeer snel te verhitten. Daarbij moet een dunne electrode gebruikt worden, die een hoge stroomdichtheid in het weefsel veroorzaakt. Er ontstaat een kleine vonkenboog tussen de electrode en het weefsel. In deze vonkenboog ontstaan temperaturen van meer dan 100°C. De cellen die een zeer hoog watergehalte hebben, worden door de continue energietoevoer zo snel verhit, dat ze exploderen door de binnen de cel ontstane stoom. Dit veroorzaakt een scheiding in het weefsel. De toegevoerde warmte wordt voornamelijk via het verdampte celvocht afgevoerd. Er ontstaat vrijwel geen warmtetoevoer naar omliggend weefsel waardoor een gladde incisie ontstaat met gering coagulatie-effect. Bij het snijden is er geen direct contact van de electrode met het weefsel.



Figuur 8.1: verschillende golfvormen met een specifiek effect op het weefsel.

- sinusgolf voor electrochirurgisch snijden
- gemengde golfvorm voor "blend snijden"
- pulserende golf voor coagulatie.

Coaguleren

Het verschil tussen snijden en coaguleren zit in de stroomdichtheid. Bij snijden zal door een grote stroomdichtheid een snelle locale verhitting ontstaan. Bij coagulatie tracht men de stroomdichtheid zodanig te beperken, dat de ontwikkelde warmte het celvocht laat diffunderen via de celwand en er stremming van de eiwitten optreedt. Hierdoor ontstaat de typische, witte kleur van het weefsel bij coagulatie. De cel wordt als het ware uitgedroogd.

Er zijn twee vormen van coaguleren:

dessiceren of contactcoaguleren, waarbij er een direct contact is tussen electrode en weefsel. Door een groter contactoppervlak is er minder warmte over een groter gebied.

fulgureren of sproeicoaguleren, waarbij er geen contact is tussen electrode en weefsel. Men beoogt hiermee het dichtschroeien van weefsel over een groter oppervlak door middel van vonkoverslag.

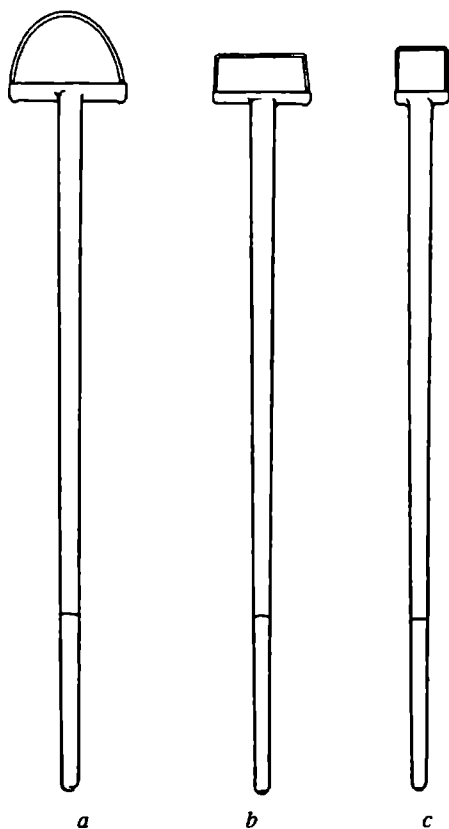
Blend snijden

Door de continue sinusgolf af te wisselen met de pulserende golfvorm kan men naast het snijdend ook een coagulerend effect verkrijgen. Deze combinatie van beide golfvormen wordt gebruikt voor het snijden waarbij tevens coagulatie is gewenst voor hemostase. Dit wordt blend snijden genoemd.

Veiligheidsaspecten

Het gebruik van elektrische stroom vraagt voorzorgsmaatregelen om niet-bedoelde verbranding te voorkomen. Een brandwond kan met de geactiveerde electrode gemaakt worden in bijvoorbeeld de vagina door een ongecontroleerde beweging met de electrode of een onverwachte beweging van de patiënte. Brandwonden kunnen ook ontstaan onder de neutrale plaat, indien deze defect is of onvoldoende contact maakt. Is er een ander contactpunt waarlangs de stroom afgeleid kan worden, dan kan ook hier een brandwond ontstaan. Moderne electrochirurgische units hebben een ingebouwd electrode-bewakingssysteem, waardoor de kans op brandwonden sterk is verkleind (Neufeld 1978).

Diathermische-lusexcisie van de transformatiezone



figuur 8.2 lustypen
a gebogen lus
b rechthoekige lus
c vierkante lus

Inleiding

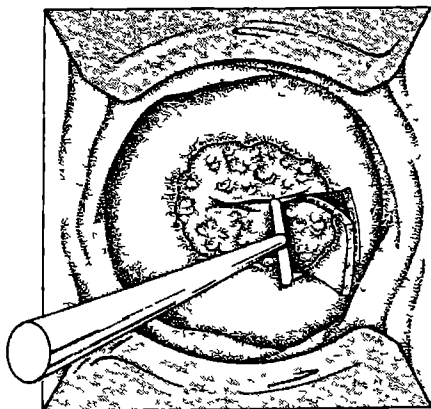
De diathermische lus zoals die gebruikt wordt voor excisie van de transformatiezone, dient aan een aantal voorwaarden te voldoen. Om optimaal te kunnen snijden moet men een hoge stroomdichtheid bereiken op het grensvlak van de lus en het weefsel. De dikte van de draad mag maximaal 0,2 mm bedragen. Door isolatie van de basis van de luselectrode kan diathermische schade aan het oppervlakte-epitheel worden voorkomen. Commercieel verkrijgbare luselectroden voldoen aan de eis van goede snijcapaciteit en hebben een geïsoleerde basis. Hierdoor worden bipten verkregen met geringe coagulatie-effecten en histologisch goed beoordeelbare oppervlakken. Voor het excideren van de transformatiezone kunnen we gebruik maken van drie lustypen (figuur 8.2).

Welke lus of lussen er gebruikt wordt of worden, hangt af van de grootte en de plaats van de transformatiezone. Voor het verwijderen van het op de ectocervix gelegen deel van de transformatiezone kan een rechthoekige lus gebruikt worden. Voor weefsel van de endocervix is een gebogen lus meer geschikt.

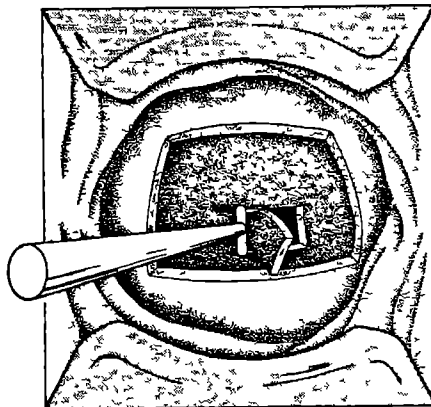
De diathermische-lusexcisie

Het algemeen principe van de diathermische-lusexcisie is, dat de gehele transformatiezone verwijderd wordt inclusief een stromalaag van tenminste 5mm. De wijze van excideren wordt bepaald door de grootte en de plaats van de transformatiezone. Het is belangrijk rekening te houden met eventuele invaginaties.

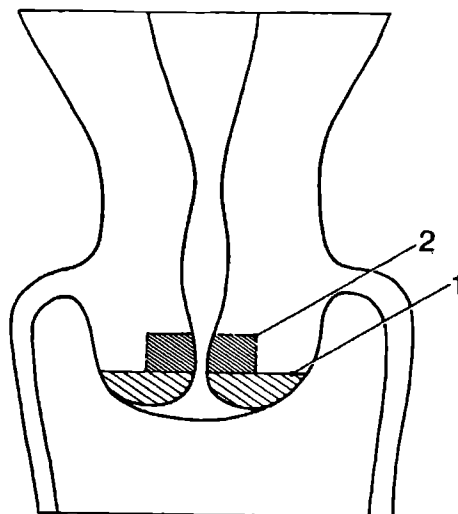
Een diathermische lus wordt enkele millimeters buiten de transformatiezone in het weefsel gebracht en vervolgens door het weefsel geleid, waarbij de diepte gehandhaafd wordt (figuur 8.3^a), om aan de tegenoverliggende zijde enkele millimeters buiten de transformatiezone weer naar buiten getrokken te worden. De procedure kan vervolgens op een dieper niveau worden herhaald (figuur 8.3^b). Door middel van lugolkleuring kan de laterale grens van de transformatiezone scherp worden gemarkeerd. In figuur 8.4 is schematisch de stapsgewijze verwijdering in een dwarsdoorsnede weergegeven.



*figuur 8 3^a
excisie van het op achterlip gelegen
deel van de transformatiezone*



*figuur 8 3^b
excisie van het in de endocervix gelegen
deel van de transformatiezone*



figuur 8.4 schematische weergave van de excisie van de transformatiezone verricht in twee fasen
1 het deel dat op de ectocervix is gelegen
2 het deel dat in de endocervix is gelegen

De diathermische lus werd in 1980 in het AZN ingevoerd. De bipten in dit onderzoek zijn over het algemeen genomen met een diathermische lus onder colposcopische controle. Tot en met 1983 werden bij veel patiënten eerst nog een of meerdere bipten genomen, voordat tot behandeling werd overgegaan. De techniek van de diathermische-lusexcisie werd in de loop der jaren door verschillende operateurs uitgevoerd. In tabel 8.2 staat het aantal ingrepen dat per operateur is uitgevoerd. "Operateur" 6 staat voor een aantal operateurs die incidenteel de techniek hebben toegepast.

diathermische lusexcisie		operateur					
	totaal	1	2	3	4	5	6
aantal	907	84	41	89	218	437	38

Tabel 8.2: het aantal diathermische-lusexcisies dat per operateur in de periode 1981 - 1990 werd verricht.

1 t/m 5: individuele operateurs

6: meerdere operateurs die incidenteel een diathermische-lusexcisie hebben verricht.

Histologische diagnose

De volledigheid van de diagnostiek na één ingreep zal voor beide technieken worden nagegaan. De volledigheid van de diagnostiek wordt gedefinieerd als het percentage maximale histologische diagnosen dat op grond van de eerste ingreep wordt verkregen. De maximale histologische diagnose is gedefinieerd als de ernstigste epitheliale afwijking die door de patholoog werd beschreven. De maximale histologische diagnose is bepaald op het moment, dat aannemelijk was dat patiënte geen afwijking meer had of geen verder histologisch onderzoek meer mogelijk was. Hierbij wordt de volgende terminologie gebruikt: niet te beoordelen, geen dysplasie, geringe dysplasie, matige dysplasie, ernstige dysplasie, carcinoma in situ en (micro)invasief carcinoom. De gegevens van de histologische diagnosen zijn de oorspronkelijk afgegeven diagnosen. Er heeft geen revisie van het materiaal plaatsgevonden. Als geen tweede behandeling werd verricht en de cytologische follow-up normaal was (Klasse 1 en 2), dan is de eerste histologische diagnose gelijk aan de maximale diagnose. Indien een tweede of derde ingreep werd uitgevoerd en de daarbij verkregen histologische diagnose een ernstiger epitheelafwijking liet zien, dan is dat de maximale diagnose.

Statistische methoden

Vergelijking van de onderzoeksgroepen en van de resultaten werden geëvalueerd met behulp van de F-toets (variantie-analyse) of een Chi-kwadraat-toets. Statische significantie werd aangenomen bij $p < 0.05$.

DEEL III

Resultaten van het onderzoek

Hoofdstuk 9

De diagnostiek van cervicale intra-epitheliale neoplasie.

Het colposcopisch gericht biopt versus
de diathermische-lusexcisie van de
transformatiezone

Inleiding

In dit hoofdstuk is het onderzoek beschreven naar de volledigheid van de diagnostiek na de colposcopisch gerichte bipten en de volledigheid van de diagnostiek op grond van de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone. Een beschrijving van de patiëntengroepen werd gegeven in Hoofdstuk 7.

Resultaten van het colposcopisch gericht biopt

In de onderzoeksperiode werd bij 214 patiënten tijdens colposcopisch onderzoek een biopt genomen voor histologisch onderzoek. Uit het gebied verdacht voor de ernstigste laesie werd een biopt genomen, waarbij de colposcopist gebruik maakte van een diathermische lus of een biopptang. In tabel 9.1 is de uitslag weergegeven van het histologisch onderzoek van het biopt, afgezet tegen de uitslag van het cytologisch onderzoek vóór de ingreep. Bij 2 (0,9%) van de 214 gebiopteerde patiënten kon op grond van de slechte kwaliteit van het biopt geen histologische diagnose worden afgegeven. Bij 3 patiënten werd een (micro-)invasief carcinoom in het biopt vastgesteld. Bij 1 van deze patiënten was het cytologisch beeld hiervoor verdacht. Bij de 2 andere patiënten paste het cytologisch beeld bij een carcinoma in situ. Bij 1 van de 10 patiënten met een cytologisch beeld verdacht voor (micro-)invasief carcinoom kon dit in het biopt worden aangetoond. Verdere behandeling leidde bij geen van de overige 9 tot de diagnose (micro-)invasief carcinoom. Het cytologisch beeld van de 4 patiënten bij wie in tweede instantie een (micro-)invasief carcinoom werd vastgesteld, paste 1x

bij een matige en eenmaal bij een ernstige dysplasie. 2 maal was er een cytologische verdenking op carcinoma in situ. De overeenkomst tussen het cytologische beeld en de maximale histologische diagnose zal samen met de diagnose van de diathermische-lusexcisie in Hoofdstuk 10 worden geanalyseerd.

cytologisch beeld passend bij	aantal	histologische diagnose						(micro-) invasief carcinoom
		niet te be- oordelen	geen dysplasie	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	carcinooma in situ	
geringe dysplasie	14	0	5	6	1	2	0	0
matige dysplasie	33	1	1	7	13	6	5	0
ernstige dysplasie	83	0	5	2	13	47	16	0
carcinooma in situ	74	1	2	2	8	23	36	2
suspect voor (micro)invasief carcinoom	10	0	0	0	0	3	6	1
totaal	214	2	13	17	35	81	63	3

Tabel 9 1 de histologische diagnose gesteld op grond van bipten die werden genomen tijdens colposcopisch onderzoek, afgezet tegen het cytologisch beeld voor de ingreep

Voor de procedure die volgde op het nemen van het bipt, bestond geen standaard. Van 1 patiënte is geen verdere follow-up bekend. 34 patiënten hadden bij controle een normaal cytologisch beeld van de cervixuitstrijk en bij 179 volgde een tweede ingreep. Een derde ingreep werd verricht bij 34 patiënten.

In tabel 9.2 zijn de ingrepen weergegeven. Bij 114 patiënten (63,7%) werd als tweede ingreep een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone uitgevoerd. 19 patiënten ondergingen een uterusextirpatie. Een uterusextirpatie werd daarna bij nog tien patiënten als derde ingreep verricht. In totaal ondergingen 29 van de 214 patiënten (13,5%) een uterusextirpatie. Bij 27 (12,6%) werd een conisatie uitgevoerd. 4 patiënten ondergingen na conisatie alsnog een uterusextirpatie. Doordat er geen gebruik is gemaakt van destructieve behandelingstechnieken, was van de 179 behandelde patiënten wederom weefsel beschikbaar voor histologisch onderzoek.

ingreep	2e	3e
biopt	19	8
endocervixcurettage	7	2
diathermische-lusexcisie	114	7
conisatie	20	7
uterusextirpatie	19	10
totaal	179	34

Tabel 9 2 *aantal en aard van de tweede en derde ingreep bij patiënten bij wie primair biopten waren genomen voor histologisch onderzoek*

In tabel 9.3 is de maximale histologische diagnose van de patiënten bij wie de tweede histologische diagnose een ernstiger epitheelafwijking liet zien dan de eerste, afgezet tegen de histologische diagnose van het biopt.

histologische diagnose eerste biop	aantal	2e histologische diagnose				
		geringe dys-plasie	matige dys-plasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ	(micro-) invasief carcinoom
niet te beoordelen	2	-	1	-	1	-
geen dysplasie	6	2		3	1	
geringe dysplasie	6	-	6	-	-	-
matige dysplasie	14	-	-	10	3	1
ernstige dysplasie	13		-	-	11	2
carcinoma in situ	1	-	-	-	-	1
totaal	42	2	7	13	16	4

Tabel 9 3 *de histologische diagnose verkregen op grond van een tweede of derde ingreep afgezet tegen de diagnose na het eerste biop. Het betreft patiënten bij wie de tweede histologische diagnose ernstiger was dan de diagnose na het eerste biop*

De tabel laat zien dat bij 42 (23,5%) van de 179 patiënten de tweede histologische diagnose een ernstiger epitheelafwijking liet zien dan de eerste. Hoewel in het biop geen dysplasie gevonden was, bleek toch bij 6 van de 9 opnieuw behandelde patiënten alsnog een dysplasie aanwezig te zijn: 2 maal geringe dysplasie, 3 maal ernstige dysplasie en 1 maal carcinoma in situ. Bij 6 patiënten werd in tweede instantie een matige dysplasie gediagnostiseerd, nadat eerder een geringe dysplasie

was gevonden. Van 29 patiënten met een histologische diagnose "matige dysplasie" in het biopt werd in tweede instantie bij 10 patiënten een ernstige dysplasie gevonden, bij 3 patiënten een carcinoma in situ en bij 1 patiënte alsnog een invasief carcinoom. Bij 13 patiënten met "ernstige dysplasie" als histologische diagnose van het biopt was de histologische diagnose later 11 maal "carcinoma in situ" en 2 maal "micro-invasief carcinoom". Bij 1 patiënte werd na een eerste histologische diagnose "carcinoma in situ" alsnog een "micro-invasief carcinoom" gediagnostiseerd.

Als we stellen dat in de gevallen waarbij geen tweede ingreep werd verricht, de maximale histologische diagnose al op grond van het eerste biopt is gesteld, dan is bij de groep van 214 patiënten in 42 gevallen (19,6%) de histologische diagnose van het biopt niet representatief geweest voor de epitheelafwijking. Het belangrijkste gegeven is echter, dat na het nemen van een biopt 4 van de 7 (micro-)invasieve carcinomen (57%) in eerste instantie niet werden gediagnostiseerd. Bij geen van deze (micro-)invasieve carcinomen was het cytologisch beeld van de cervixuitstrijk verdacht voor een (micro-)invasief carcinoom. Derhalve moet geconcludeerd worden, dat het nemen van een biopt onder colposcopisch zicht in bijna 20% van de gevallen heeft geleid tot onderwaardering van de feitelijke epitheliale afwijking en dat meer dan de helft van de (micro-)invasieve carcinomen hierbij is gemist.

Resultaten van de diathermische-lusexcisie

De techniek van de diathermische-lusexcisie is er op gericht de transformatiezone te verwijderen. Na colposcopisch onderzoek werd met een diathermische lus de transformatiezone verwijderd. Afhankelijk van de wijze waarop de excisie was uitgevoerd, werd een aantal weefselfragmenten verkregen. Deze werden gescheiden aan de patholoog aangeboden voor histologisch onderzoek. De ernstigste epitheelafwijking werd genomen als histologische diagnose voor de gehele transformatiezone. Bij 907 patiënten werd in de onderzoeksperiode op deze wijze een histologische diagnose verkregen. In tabel 9.4 is deze weergegeven in relatie met het cytologische beeld van de cervixuitstrijk voorafgaand aan de behandeling. 6 maal (0,7%) kon als gevolg van beschadiging van het weefsel geen histologische diagnose worden afgegeven. 46 maal (5,1%) werd bij histologisch onderzoek geen epitheelafwijking aangetroffen. Bij 26 patiënten werd een (micro-)invasief carcinoom vastgesteld. 21 maal betrof het een micro-invasief en 5 maal een invasief carcinoom. Bij 23 van deze patiënten was het cytologisch beeld niet verdacht voor een (micro-)invasief proces.

		histologische diagnose						
cytologisch beeld passend bij	aantal	niet te be- oordelen	geen dysplasie	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ	(micro) invasief carcinoom
geringe dysplasie	89	1	12	43	17	14	2	
matige dysplasie	156	3	15	35	61	35	6	1
ernstige dysplasie	346	0	13	14	77	197	39	6
carcinoma in situ	294	2	5	10	22	116	123	16
suspect voor (micro-)invasief carcinoom	20	0	1	0	0	6	12	3
totaal	907	6	46	102	177	368	182	26

Tabel 9 4 de histologische diagnose verkregen door diathermische-lusexcisie van de transformatiezone na colposcopisch onderzoek afgezet tegen het cytologisch beeld van de cervixuitstrijk vóór de diathermische-lusexcisie

De overeenkomst tussen het cytologisch beeld en de maximale histologische diagnose zal in Hoofdstuk 10 worden besproken.

Om de volledigheid van de op grond van diathermische-lusexcisie verkregen histologische diagnose na te gaan, is onderzocht bij hoeveel patiënten een tweede of derde histologisch onderzoek heeft plaats gevonden. Dit gebeurde bij 127 patiënten. De patiënten bij wie de diagnose "micro-invasief" of "invasief carcinoom" was gesteld, zijn hierbij niet inbegrepen. De aard van de ingrepen is weergegeven in tabel 9.5.

ingreep	2e	3e
biopt	13	0
endocervixcurettage	6	2
diathermische- lusexcisie	79	7
conusatie	9	1
uterusextirpatie	20	13
totaal	127	23

Tabel 9 5 aantal en aard van de tweede en derde ingreep bij patiënten bij wie primair een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone werd verricht en bij wie geen (micro-)invasief cervixcarcinoom werd gediagnostiseerd

De histologische diagnose verkregen na een derde ingreep, wees in geen van de gevallen op een ernstiger epitheelafwijking dan de histologische diagnose op grond van de diathermische-luxexcisie of de tweede behandeling. De histologische diagnoses die een ernstiger epitheelafwijking lieten zien dan de eerste, staan in tabel 9.6 en zijn afgezet tegen de eerste histologische diagnose.

Bij 17 (13,4%) van de 127 patiënten blijkt de tweede histologische diagnose een ernstiger epitheelafwijking te laten zien dan de eerste diagnose. Beschouwen we de histologische diagnose, die werd verkregen op grond van de diathermische-luxexcisie, bij de overige patiënten als de maximale histologische diagnose, dan is er in de totale groep in 1,9% (17/907) in tweede instantie een ernstiger epitheelafwijking gediagnostiseerd. De diagnose "(micro-)invasief carcinoom" werd eenmaal (1/27 = 3,7%) niet op grond van de eerste diathermische-luxexcisie gesteld maar in tweede instantie. Dit betrof een 65-jarige patiënte met een cytologische verdenking op een invasief carcinoom. Bij colposcopisch onderzoek was de transformatiezone niet te zien. De histologische diagnose van het diepst uit de endocervix genomen weefselfragment luidde "carcinoma in situ". Cytologische controle liet een beeld zien passend bij carcinoma in situ. Op grond van het afwijkende cytologische beeld werd een uterusextirpatie verricht. Het histologisch onderzoek liet in de endocervix een micro-invasief carcinoom zien.

histologische diagnose op grond van de diathermische-luxexcisie		2e histologische diagnose				
		geringe dys- plasie	matige dys- plasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ	(micro-) invasief carcinoom
niet te beoordelen	-	-		-	-	-
geen dysplasie	4	2	1	1	-	-
geringe dysplasie	1	-	-	1	-	-
matige dysplasie	3	-	-	3	-	-
ernstige dysplasie	8	-	-	-	8	-
carcinoma in situ	1	-	-	-	-	1
totaal	17	2	1	5	8	1

Tabel 9.6 histologische diagnose verkregen na een tweede of derde ingreep afgezet tegen de eerste histologische diagnose. Het betreft patiënten bij wie de tweede histologische diagnose ernstiger was dan de diagnose verkregen bij diathermische-luxexcisie.

Van de 214 patiënten bij wie een biopt was genomen voor histologisch onderzoek, werd in 19,6% bij een tweede histologisch onderzoek een ernstiger epitheelafwijking gevonden. De volledigheid van de diagnostiek op basis van de genomen biopten was dus 79,4%. Bij de 907 patiënten met een histologische diagnose verkregen na diathermische-luxexcisie werd in 1,9% de maximale diagnose na de tweede behandeling gesteld. De volledigheid van de diagnostiek na de eerste ingreep bedroeg 98,1%. Dit verschil is statistisch significant ($p < 0,01$). 57% van de (micro-)invasieve carcinomen werd niet gediagnostiseerd in de patiëntengroep waarbij de histologische diagnose werd gesteld op grond van een biopt dat onder colposcopisch zicht was genomen. In de patiëntengroep bij wie een diathermische-luxexcisie van de transformatiezone werd verricht, was dat 3,7%. Bij vergelijking zijn deze percentages statistisch significant verschillend ($p < 0,01$). Derhalve is de kans op het missen van een (micro-)invasief carcinoom bij de diathermische-luxexcisie significant kleiner dan bij het nemen van een biopt onder colposcopisch zicht.

De resultaten van dit onderzoek laten zien, dat de volledigheid van de histologische diagnose verkregen na een diathermische-luxexcisie van de transformatiezone groter is dan na het onder colposcopisch zicht genomen biopt. De gunstige resultaten van dit onderzoek worden gesteund door publikaties van Buxton (1991), Chappatte (1991) en Murdoch (1991). Alle drie de auteurs namen een biopt onder colposcopisch zicht, voordat de transformatiezone met de diathermische lus werd verwijderd. Bij Buxton liet de histologische diagnose van de totale transformatiezone in 47% van de gevallen een ernstiger epitheelafwijking zien dan die van het vooraf genomen biopt. Driemaal was bij het nemen van het biopt een adenocarcinoma in situ gemist en eenmaal een micro-invasief carcinoom. Bij Chappatte werd in 16% van de gevallen op grond van de diathermische-luxexcisie een histologische diagnose gesteld die ernstiger was dan die van het biopt. 3 micro-invasieve carcinomen werden na het nemen van een biopt gemist. Murdoch zag in een groep van 600 patiënten bij 27,4% in tweede instantie een ernstiger epitheelafwijking. 1 maal werd een invasief carcinoom gemist.

In Hoofdstuk 3 werd de beperking van de diagnostiek van het onder colposcopisch zicht genomen biopt reeds aangegeven. In een literatuuronderzoek varieert deze van 61,8% tot 96,3% (Helmerhorst 1987). De volledigheid van de diagnostiek van de conusbiopsie laat zich uit de literatuur slechts afleiden uit datgene wat bekend is als behandelingsresultaat. Uit de in hoofdstuk 3 vermelde percentages van de conisatie met de bistouri (Van Lent 1979) en de laserconisatie (Wright

1984, Berget 1985, Baggish 1986, Sadoul 1986, Partington 1989 en Tabor 1990) is een volledigheid af te leiden, die varieert tussen de 77 en 98,6%.

Conclusie

Met behulp van de diathermische lus is het mogelijk de transformatiezone met een deel van het daaronderliggende stroma te verwijderen. Door gebruik te maken van verschillende lustypen kan men de omvang van de excisie aanpassen aan het diepst gelegen punt van de transformatiezone in het endocervixkanaal. De transformatiezone kan zodoende volledig en voldoende diep worden geëxcideerd waardoor een optimale histologisch diagnose mogelijk is. Het duidelijke verschil in de volledigheid tussen de histologische diagnose verkregen op grond van het biopt en de diagnose op grond van de diathermische-lusexcisie, spreekt in het voordeel van de diathermische-lusexcisie. De hierbij veel geringere kans op het missen van een micro-invasief carcinoom (3,7% tegen 57%) is doorslaggevend voor de keuze van deze techniek.

Hoofdstuk 10

Cytologische verdenking versus histologische diagnose

Inleiding

Bij alle patiënten die een biopsie of een diathermische-luxexcisie ondergingen, was de cervixuitstrijk verdacht voor afwijkend cervixepitheel. De uitslag van het cytologisch onderzoek wordt uitgedrukt in een beeld dat past bij een histologische classificatie van een epitheelafwijking. Voor evaluatie van de overeenkomst tussen het cytologisch beeld en de histologische diagnose zijn de beide patiëntengroepen samengebracht. Dit resulteert in een aantal van 1121 patiënten. Bij geen van hen is een destructieve techniek gebruikt als behandelingsmethode, zodat bij alle patiënten een nauwkeurige histologische diagnose kon worden verkregen. In tabel 10.1 is de maximale histologische diagnose weergegeven en afgezet tegen de uitslag van het cytologisch onderzoek voorafgaand aan het histologisch onderzoek.

cytologisch beeld passend bij	aantal	maximale histologische diagnose					
		niet te be- oordelen	geen dysplasie	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	(micro) invasief carcinoom
geringe dysplasie	103	1	15	48	21	16	0
matige dysplasie	189	3	14	41	73	42	2
ernstige dysplasie	429	0	14	15	83	242	7
carcinoma in situ	368	2	5	12	26	137	166
cytologie verdacht voor (micro)inva- sief carcinoom	32	0	1	0	0	9	17
totaal	1121	6	49	116	203	446	267
							34

Tabel 10.1 de maximale histologische diagnose na volledige behandeling De histologische diagnose is afgezet tegen het cytologisch beeld vóór diagnostiek en behandeling

Bij 6 (0,5%) van de 1121 patiënten was het weefsel zodanig beschadigd dat geen histologische diagnose kon worden gesteld. In 49 (4,4%) gevallen werd geen afwijking gevonden in de onderzochte weefselfragmenten. De histologische bevindingen zullen afzonderlijk per cytologie classificatie worden besproken.

De cytologische verdenking op geringe dysplasie

Van de 103 patiënten met een cytologische verdenking op geringe dysplasie werd deze in 46,6% histologisch bevestigd. In 14,5% werd geen afwijking gevonden. Een histologische diagnose ernstiger dan geringe dysplasie werd bij 37,9% van de patiënten gesteld. Derhalve werd bij 84,5% van de patiënten een histologische diagnose gesteld die overeenkwam met of hoger was dan de cytologische verdenking. Er werden geen (micro-)invasieve carcinomen in deze groep gediagnostiseerd.

De cytologische verdenking op matige dysplasie

Cytologische verdenking op een matige dysplasie was bij 189 patiënten reden tot verdere diagnostiek. Bij 73 (38,6%) van hen was de histologische diagnose hiermee in overeenstemming. In 30,9% werd een ernstiger epitheelafwijking gevonden, waarvan tweemaal een micro-invasief carcinoom. Bij 41 (21,7%) patiënten luidde de histologische diagnose "geringe dysplasie" en bij 14 (7,4%) werd geen epitheelafwijking gezien. Bij 91,0% van de patiënten met een cytologische verdenking op matige dysplasie werd bij histologisch onderzoek een epitheelafwijking bevestigd.

De cytologische verdenking op ernstige dysplasie

Bij 56,4% van de 429 patiënten met cytologische verdenking op ernstige dysplasie was de definitieve histologische diagnose hieraan gelijk. Bij 68 (15,9%) vrouwen werd de histologische diagnose "carcinoma in situ" afgegeven en 7 maal (1,6%) was er sprake van een invasief proces. Bij 5 vrouwen betrof dat een micro-invasief carcinoom en bij 2 vrouwen een invasief cervixcarcinoom. Bij 14 (3,3%) patiënten werd geen dysplasie in het aangeboden weefsel aangetroffen en bij 98 (22,8%) een geringe of matige dysplasie. Bij 415 van de 429 patiënten (96,7%) met een cytologisch beeld passend bij ernstige dysplasie werd bij histologisch onderzoek een epitheelafwijking gezien.

De cytologische verdenking op carcinoma in situ

Van de 368 maal dat er een cytologische verdenking bestond op een carcinoma in situ, werd dat in 166 (45,0%) gevallen ook histologisch gediagnostiseerd. Bij 20 patiënten (5,4%) werd een (micro-)invasief carcinoom vastgesteld. 16 maal was er micro-invasie en 4 maal luidde de diagnose "invasief cervixcarcinoom". Bij 180 patiënten (48,9%) werd een histologische beeld gezien dat minder ernstig was dan carcinoma in situ. Bij 137 (37,2%) van hen luidde de histologische diagnose "ernstige dysplasie". In 98,6% van de patiënten met een uitstrijk verdacht voor carcinoma in situ werd een afwijking door microscopisch onderzoek bevestigd. De histologische diagnoses "ernstige dysplasie" en "carcinoma in situ" worden in de internationale literatuur vaak samengevoegd onder de noemer "Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie graad III" (CIN III). Passen we deze nomenclatuur toe in de onderzochte groep, dan is er in 76,9% (613/797) overeenstemming tussen de cytologische verdenking op en de histologische diagnose CIN III.

De cytologische verdenking op (micro-)invasief cervixcarcinoom

Bij 32 patiënten die een cytologische beeld vertoonden verdacht voor een (micro-)invasief carcinoom of bij wie een invasief proces niet kon worden uitgesloten, werd een diathermische-luxexcisie verricht. Macroscopisch waren er in geen van de gevallen kenmerken van een cervixcarcinoom. 5 maal (15,6%) werd een micro-invasief carcinoom gediagnostiseerd. Bij 17 (53,1%) patiënten luidde de histologische diagnose "carcinoma in situ" en 9 maal (28,1%) "ernstige dysplasie". Bij 1 (3,1%) van de patiënten werd geen dysplasie gevonden. Dit betrof een patiënte met een cytologisch beeld zeer verdacht voor maligniteit. Histologisch werd een uitgebreide chronische micropolypeuze cervicitis aangetroffen met ulceratie en atypische regeneratiereactie.

Het cytologische beeld voorafgaand aan het micro-invasief cervixcarcinoom

Bij 28 patiënten werd de histologische diagnose micro-invasief carcinoom gesteld. Het cytologische beeld voorafgaand aan de micro-invasieve carcinomen was 2 maal verdacht voor matige dysplasie. Bij 5 patiënten (17,8%) paste het cytologische beeld bij ernstige dysplasie en in 57,1% (16x) was de voorafgaande cytologie verdacht voor carcinoma in situ. Bij 5 patiënten was er ook cytologisch een verdenking op een (micro-)invasief proces.

Het cytologische beeld voorafgaand aan het invasief cervixcarcinoom

Bij geen van de 6 patiënten met een invasief carcinoom was de cytologie hiervoor verdacht. Tweemaal paste het cytologisch beeld bij een ernstige dysplasie en viermaal bij een carcinoma in situ.

Discussie

Er blijkt slechts een beperkte overeenstemming tussen het cytologisch beeld en de histologische diagnose. Bij de cytologische verdenking op geringe en matige dysplasie is de definitieve histologische diagnose in respectievelijk 46,6% en 38,6% in overeenstemming met het cytologisch beeld. Bij de cytologische verdenking op geringe dysplasie werd in 37,9% een ernstiger histologisch beeld gezien. Bij het cytologisch beeld "matige dysplasie" was dat 30,7%. Wordt de epitheelafwijking cytologisch als ernstig beoordeeld (Klasse 3B en 4 = CIN III), dan blijkt er een betere overeenstemming tussen het cytologisch beeld en de histologie dan bij geringe en matige dysplasie, en wel 76,9% tegen respectievelijk 46,6% en 38,6%.

Uit de verzamelde gegevens blijkt, hoe moeilijk het is om aan de hand van het cytologisch beeld de histologische diagnose "micro-invasief carcinoom" te voorzien. Slechts in 17,9% (5/28) van de micro-invasieve carcinomen werd vooraf een cytologisch beeld gezien dat daarbij past. De grootste discrepantie doet zich voor bij een cytologische verdenking op cervixcarcinoom. Slechts in 15,6% (5/32) werd een verdenking op cervixcarcinoom bij histologisch onderzoek bevestigd. Daarentegen werd bij 2,7% van de vrouwen (29/1089) die cytologisch niet verdacht waren voor een carcinoom, dit wel gevonden.

Het verschil dat wordt gevonden tussen het cytologisch beeld en de definitieve histologische diagnose, laat zich door verschillende factoren verklaren. Zoals in Hoofdstuk 1 is aangegeven, kan een slechte afname van een uitstrijk leiden tot onderwaardering van de afwijking. Bij de beoordeling van de uitstrijk en de weefselcoupe spelen de "intraobserver variability" en de "interobserver variability" een rol. Hierbij blijkt het echter meer te gaan om graduele verschillen dan om het missen van een afwijking. De discrepantie die in dit onderzoek wordt gezien tussen het cytologisch beeld en de histologische diagnose, laat zich door deze factoren verklaren. Het feit dat in de groep van 1121 patiënten met een cytologisch beeld verdacht voor een epitheelafwijking van de cervix bij 1066 (95,1%) wel een epitheelafwijking werd gevonden, is van meer belang. Dat de histologische diagnose in ruim 30% van de patiënten met cytologische verdenking op geringe of matige dysplasie ernstiger is dan het cytologisch beeld deed

vermoeden, rechtvaardigt het beleid om ook bij die patiënten een zo volledig mogelijke diagnose te stellen en dus de transformatiezone in haar geheel te verwijderen. De beperktheid van het cytologisch en colposcopisch onderzoek bij het herkennen van een micro-invasief carcinoom verplicht tot het verwijderen van de transformatiezone bij alle patiënten met een cervixuitstrijk verdacht voor ernstige dysplasie of carcinoma in situ. Een cervixuitstrijk verdacht voor een invasief carcinoom zonder een duidelijk macroscopisch of colposcopisch beeld dat daar bij past, rechtvaardigt een beleid waarbij histologisch onderzoek van de transformatiezone voorop staat.

Conclusie

Als conclusie kan gesteld worden, dat bij patiënten met een cytologisch beeld verdacht voor een epitheelafwijking de kans op aanwezigheid daarvan zeer groot is. Deze patiënten moet daarom geadviseerd worden verder diagnostisch onderzoek te laten verrichten.

Hoofdstuk 11

Behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie door diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt het resultaat beschreven van de behandeling van patiënten bij wie een diathermische-lusexcisie is verricht met het doel volledige diagnostiek en complete behandeling te bereiken met behulp van een eenmalige excisie. In de periode van 1 januari 1981 tot 31 december 1990 werd bij 907 vrouwen met een afwijkend cytologisch beeld een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone verricht. De gegevens betreffende leeftijd, classificatie van de afwijking en het zicht op de transformatiezone staan weergegeven in Hoofdstuk 7. Bij 26 patiënten werd op grond van de eerste ingreep een micro-invasief of invasief carcinoom vastgesteld. De behandeling van deze patiënten wordt apart besproken. Van de overige 881 patiënten wordt de follow-up geanalyseerd.

Controle-schema cytologische follow-up

Aan patiënten bij wie histologisch geen (micro-)invasief carcinoom was gediagnostiseerd, werd geadviseerd na 3 maanden een cervixuitstrijk te laten afnemen. Bij een normaal cytologisch beeld (Klasse 1 en 2) werd geadviseerd 3 maanden later nogmaals een uitstrijk te laten maken en vervolgens een uitstrijk 12 maanden na de behandeling. Indien de controle-uitstrijk 3 maal als normaal was afgegeven, luidde het advies: jaarlijkse cytologische controle.

Was de controle-uitstrijk afwijkend, dan werd afhankelijk van het cytologisch beeld in het algemeen het volgende beleid gevoerd: bij cytologische verdenking op geringe of matige dysplasie werd een tweede uitstrijk binnen 3 maanden afgenomen. Als de cytologische controle een beeld liet zien passend bij ernstige dysplasie

of carcinoma in situ, werd een colposcopisch onderzoek geadviseerd indien nodig gevolg door een tweede behandeling.

Resultaten van het cytologisch onderzoek

Cytologische controle 3 maanden na behandeling

In tabel 11.1 is de controle 3 maanden na de behandeling weergegeven. De situatie na 3 maanden is afgezet tegen de histologische diagnose verkregen bij de diathermische-luxexcisie. Bij 10 patiënten werd geen cytologische controle verricht, maar volgde direct een tweede behandeling. De belangrijkste reden hiervoor was de discrepantie tussen het aanvankelijke cytologische beeld en de histologische diagnose, of een uitgebreid carcinoma in situ als histologische diagnose bij een oudere patiënte. Van 46 patiënten (5,2%) is na 3 maanden geen controle bekend.

histologische diagnose	aantal	cytologie passend bij							
		2e ingreep zonder voorafgaande cytologie	geen follow-up*	niet te beoordelen	normaal EC- EC+	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ
niet te beoordelen	6	0	0	1	0	4	1	0	0
geen dysplasie	46	2	3	1	2	34	3	1	0
geringe dysplasie	102	0	9	1	7	73	10	2	0
matige dysplasie	177	0	12	1	12	120	16	15	0
ernstige dysplasie	368	3	19	2	15	244	39	26	5
carcinoma in situ	182	5	3	0	9	116	19	8	9
totaal	881	10	46	6	45	591	88	52	18

Tabel 11.1 controle 3 maanden na diathermische-luxexcisie van de patiënten bij wie geen (micro-) invasief carcinoom was gevonden.

Bij 825 patiënten werd een cervixuitstrijk gemaakt. Hiervan waren er 6 (0,7%) van onvoldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over het cytologisch beeld. Het totaal van normale uitstrijken (Klasse 1 en 2) bedroeg 636 (77,1%) en het aantal uitstrijken met een afwijkend cytologisch beeld (Klasse 3A, 3B en 4) bedroeg 183 (22,2%). Bij de uitstrijken waarbij geen aanwijzing was voor afwijkend epitheel, is onderscheid gemaakt tussen de uitstrijken die wel endocervicaalcyndrische cellen bevatten (EC+, n = 591) en die waarbij dat niet het geval was (EC-, n = 45). De betekenis hiervan wordt besproken op bladzijde 89. Bij de cervixuitstrijken is de uitslag benoemd naar de histologische diagnose waarbij het cytologische beeld past. Van de 183 eerste controle-uitstrijken met een afwijkend cytologisch

een afwijkend cytologisch beeld waren er 88 (48,1%) verdacht voor geringe dysplasie en 51 (28,1%) voor matige dysplasie. In 13,5% (25x) was de uitstrijk verdacht voor ernstige dysplasie en in 18 gevallen (10,1%) voor carcinoma in situ.

Cytologische controle 6 maanden na behandeling

In tabel 11.2 is de situatie weergegeven 6 maanden na de behandeling. De controle na 6 maanden is afgezet tegen het cytologisch beeld bij 3 maanden. De 10 patiënten die in plaats van een cytologische controle direct een tweede behandeling ondergingen, zijn hierin niet opgenomen. De groep van patiënten die een tweede behandeling hebben ondergaan, wordt op bladzijde 86 besproken.

follow up 3 maanden	aantal	cytologisch beeld passend bij							
		2e in- greep	geen follow- up*	niet te beoor- delen	normaal EC- EC+	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ
geen follow up	46	0	27	1	2	12	2	2	0
cyt normaal EC-	45	0	7	0	19	17	1	1	0
cyt normaal EC+	591	3	90	2	26	442	15	7	0
geringe dysplasie	88	0	6	1	4	59	15	3	0
matige dysplasie	52	4	1	0	1	19	11	8	3
ernstige dysplasie	25	12	2	0	1	2	0	4	2
carcinoma in situ	18	14	0	0	0	1	0	0	1
niet te beoordelen	6	0	0	0	0	5	0	0	1
totaal	871	33	133	4	53	557	44	25	15

Tabel 11.2 follow-up 6 maanden na diathermische-luxexcisie. De follow-up-cytologie bij 6 maanden is afgezet tegen de follow-up bij 3 maanden.

* geen controle-uitstrijk 6 maanden na behandeling.

Van 871 patiënten werd de controle 6 maanden na behandeling geëvalueerd. Van 27 patiënten is ook na 6 maanden geen follow-up bekend. Van 97 patiënten die bij 3 maanden een uitstrijk hadden met een normaal cytologisch beeld, is geen uitstrijk gemaakt bij 6 maanden. In de groep van 88 patiënten met een eerste uitstrijk verdacht voor geringe dysplasie was bij 63 (71,6%) de tweede uitstrijk normaal. In de groep van patiënten met verdenking op matige dysplasie in de eerste controle-uitstrijk was dit 38,5% (20/52). Bij de verdenking op ernstige dysplasie werd bij 12 van de 25 patiënten direct na de afwijkende cytologie een ingreep verricht en bij 11 na een tweede uitstrijk met een afwijkend cytologisch beeld. Tweemaal werd na een eerste uitstrijk verdacht voor ernstige dysplasie geen afwijking meer gezien in de daaropvolgende uitstrijken. Van de 18 patiënten

met een controle-uitstrijk verdacht voor carcinoma in situ werden er 14 na de afwijkende uitstrijk opnieuw behandeld en 3 na een tweede afwijkende uitstrijk. Bij 1 patiënte werd bij herhaalde cytologische controle geen afwijking gezien.

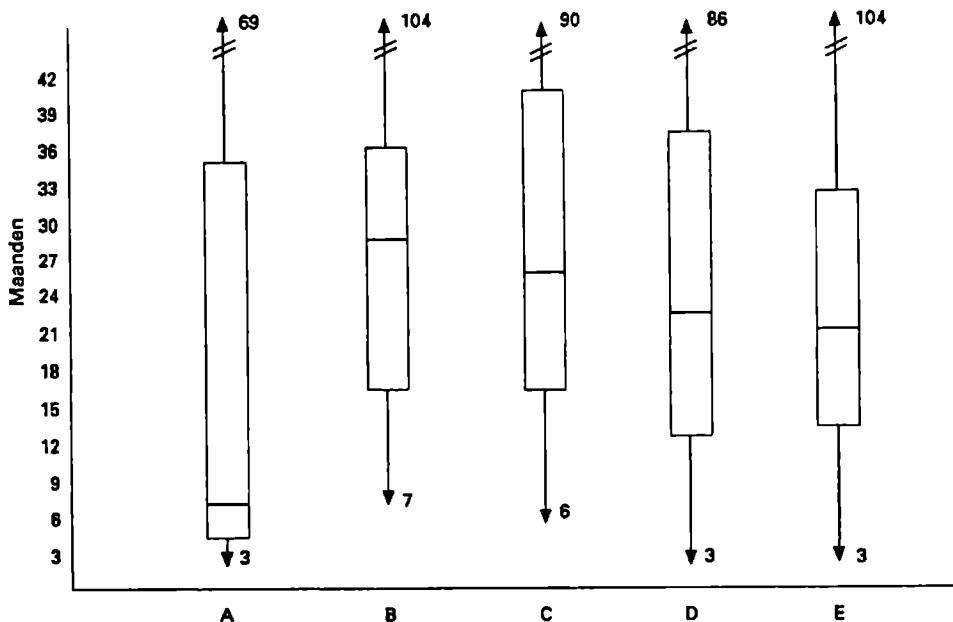
Follow-up per 1 juli 1992

In tabel 11.3 is weergegeven de controle van 880 patiënten die primair met de diathermische lus zijn behandeld en bij wie geen (micro-)invasief carcinoom is gediagnostiseerd.

							2e behandeling		
maximale histologische diagnose	aantal	geen follow-up	cytologie normaal 1 of 2 uitstrijken	cytologie normaal 3 of meer uitstrijken	cytologie normaal tenminste 1x afwijkende uitstrijk	persisterende afwijkende uitstrijk	zonder voorafgaande cytologie	na 1 of meer afwijkende uitstrijken	aantal
niet te beoordelen	6	0	2	3	1	0	0	0	0
geen dysplasie	42	0	11	23	5	1	1	1	2
geringe dysplasie	103	4	18	54	19	2	0	6	6
matige dysplasie	175	0	35	92	24	7	0	17	17
ernstige dysplasie	362	4	58	174	67	9	4	49	53
carcinoma in situ	192	0	16	91	31	2	5	44	49
totaal	880	8	140	437	147	21	10	117	127

Tabel 11.3 de follow-up-gegevens per 1 juli 1992 van patiënten die een diathermische-lusexcisie ondergingen in de periode 1981 - 1990 en bij wie geen (micro-)invasief carcinoom werd gediagnostiseerd. De gegevens zijn verdeeld naar het aantal uitstrijken en het voorkomen van afwijkende uitstrijken. Daarnaast is de patiëntengroep weergegeven die een tweede behandeling onderging. De gegevens zijn afgezet tegen de maximale histologische diagnose.

Het zijn de controlegegevens per 1 juli 1992. De gegevens zijn afgezet tegen de maximale histologische diagnose. De mediane follow-up duur was 20 maanden (3 maanden - 104 maanden). Er is een onderverdeling gemaakt naar het totaal aantal gemaakte controle-uitstrijken en naar het voorkomen van een afwijkend cytologisch beeld van de controle-uitstrijk. Figuur 11.1 geeft weer de mediane follow-up in maanden voor de verschillende groepen. Van de 880 te controleren patiënten zijn er van 8 (0,9%) geen controles bekend. 127 patiënten (14,4%) ondergingen een tweede behandeling. De laatste controle-uitstrijk liet bij 21 (2,4%) patiënten een afwijkend beeld zien. Bij 147 patiënten (16,7%) was de laatste controle-uitstrijk normaal, maar werden in het verloop van de controles wel een of meerdere uitstrijken gezien met een afwijkend cytologisch beeld.



Figuur 11.1 grafische weergave van de follow-up-periode uitgedrukt in maanden. Hierbij is de datum van behandeling genomen tot de datum van de laatst bekende controle-uitstrijk. De patiënten zijn verdeeld in groepen naar het aantal uitstrijken en het voorkomen van afwijkende uitstrijken tijdens de follow-up-periode. Uitgezet zijn de mediaan, de P25, de P75 en de uitersten.

Groep A patiënten met een of twee normale uitstrijken (aantal = 140),

Groep B patiënten met ten minste drie normale uitstrijken (aantal = 437),

Groep C patiënten bij wie de laatste uitstrijk normaal was, maar die ten minste eenmaal een afwijkende uitstrijk gehad hebben, doch bij wie geen tweede behandeling volgde (aantal = 147),

Groep D patiënten bij wie de laatste uitstrijk afwijkend was en bij wie nog geen tweede behandeling is verricht (aantal = 21),

Groep E alle patiënten met cytologische follow-up (A+B+C+D aantal = 745)

Bij 106 van deze patiënten (73,1%) was het cytologisch onderzoek verdacht voor geringe dysplasie, bij 37 voor matige dysplasie, bij 1 voor ernstige dysplasie en bij 1 voor carcinoma in situ. Stellen we dat de cytologische Klassen 1 en 2 betekenen dat er geen afwijkend epitheel aanwezig is, dan zijn 724 patiënten (82,3%) vrij hiervan na de eerste behandeling. Bij 29 patiënten (3,3%) is hierover onzekerheid, 8 maal door het ontbreken van follow-up en 21 maal door het nog aanwezig zijn van een afwijkend cytologisch beeld in de cervixuitstrijk bij het afsluiten van het onderzoek.

De resultaten van de tweede behandeling

Van de 881 patiënten bij wie geen (micro-)invasief carcinoom was gevonden bij de luxexcisie, ondergingen 127 een tweede behandeling en 23 nog een derde ingreep. Een tweede behandeling volgde bij 10 patiënten zonder voorafgaande cytologische controle. Bij 5 patiënten werd een tweede ingreep verricht, hoewel de cytologische controle normaal was. De belangrijkste reden hiervoor was een discrepantie tussen de voorafgaande cytologie en de histologische diagnose. Bij de resterende 112 patiënten was er bij cytologisch onderzoek verdenking op een restlaesie. De verrichtingen zijn weergegeven in tabel 9.5 op bladzijde 71.

Bij 79 patiënten (57,6%) werd ook bij een tweede behandeling gekozen voor een diathermische-luxexcisie. 9 patiënten (6,6%) ondergingen een conisatie en 21 (16,4%) een uterusextirpatie. Bij 13 patiënten werd volstaan met een onder colposcopische controle genomen biopt en bij 6 patiënten werd een endocervix-curettage verricht.

Waar een derde behandeling gewenst was, werd in 30,4% (7 maal) een diathermische-luxexcisie verricht en in 56,5% (13 maal) een uterusextirpatie. In totaal werd bij 34 patiënten (3,9%) een uterusextirpatie verricht.

controle-uitstrijk cytologisch beeld passend bij		histologisch onderzoeksresultaat 2e ingreep						micro- invasief carcinoom
		niet te be- oordelen	geen dysplasie	geringe dysplasie	matige dysplasie	ernstige dysplasie	carcinoma in situ	
geen dysplasie	5	-	2	3	-	-	-	-
geringe dysplasie	12	-	4	5	2	1	-	-
matige dysplasie	31	-	7	11	6	5	2	-
ernstige dysplasie	42	2	8	3	7	18	4	-
carcinoma in situ	27	1	3	2	3	8	9	1
totaal	117	3	24	24	18	32	15	1

Tabel 11.4 de histologische diagnose van het tweede histologisch onderzoek afgezet tegen het cytologisch beeld van de controle-uitstrijk vóór de tweede ingreep.

In tabel 11.4 is de histologische diagnose van de tweede behandeling afgezet tegen het cytologische beeld van de controle-uitstrijk voorafgaand aan de tweede behandeling. De 10 patiënten die direct na de luxexcisie een tweede behandeling ondergingen, zijn hierin niet opgenomen. Driemaal was het weefsel niet geschikt voor het stellen van een histologische diagnose. Bij 24 patiënten (20,5%) werd geen histologische afwijking gevonden. Bij 77,1% van de opnieuw behandelde

patiënten werd een epitheelafwijking gediagnostiseerd. 1 maal was dit een micro-invasief carcinoom.

Bij een persisterend afwijkend cytologisch beeld na een diathermische-lusexcisie is dus nader onderzoek noodzakelijk, omdat in ruim 75% van de gevallen de eerste behandeling onvolledig zal zijn geweest.

Uterusexstirpatie na diathermische-lusexcisie

Het toepassen van de diathermische-lusexcisie had onder andere tot doel het terugdringen van een, vooral bij jonge vrouwen, ingrijpende behandelingsmethode als de uterusexstirpatie. Na de diathermische-lusexcisie ondergingen 34 vrouwen (3,9%) alsnog een uterusexstirpatie hoewel geen (micro-)invasief carcinoom was vastgesteld. De gemiddelde leeftijd van de 21 patiënten die de uterusexstirpatie als tweede behandeling ondergingen, was 42 jaar (34-72). De gemiddelde leeftijd van de 13 vrouwen bij wie als derde behandeling de uterusexstirpatie werd verricht, bedroeg 37 jaar (29-44). De belangrijkste reden voor uterusexstirpatie was over het algemeen een hoog-endocervicaal gelegen afwijking of het persisteren van de afwijking na de tweede behandeling.

De behandeling van het micro-invasieve cervixcarcinoom

Bij 21 patiënten werd op grond van het door de diathermische-lusexcisie verwijderde weefsel de histologische diagnose "micro-invasief cervixcarcinoom" gesteld en 1 maal na een daaropvolgende uterusexstirpatie. In de patiëntengroep waarbij eerst een biopt was genomen, was de maximale histologische diagnose in 6 gevallen "micro-invasief cervixcarcinoom". De gemiddelde leeftijd van deze 28 patiënten was 37,6 jaar. De jongste patiënte was 22 jaar en de oudste 64 jaar (mediaan: 35 jaar). Bij 4 patiënten werd geen tweede ingreep verricht. Herhaalde cytologische controles lieten bij geen van deze patiënten verdenking op een restlaesie zien. 1 maal werd volstaan met het nemen van een biopt en 1 maal met het verrichten van een diathermische-lusexcisie. 14 patiënten ondergingen een conisatie en 8 een uterusexstirpatie. Bij 3 patiënten werd bij histologisch onderzoek een restlaesie van het micro-invasief cervixcarcinoom aangetroffen. Bij het merendeel van de patiënten met de histologische diagnose "micro-invasief carcinoom" werd gekozen voor aanvullende diagnostiek. Slechts bij vier patiënten werd alleen op het cytologisch onderzoek vertrouwd. Of bij het micro-invasieve carcinoom aanvullende diagnostiek in de vorm van een lusexcisie of conisatie noodzakelijk is, kan op grond van deze gegevens niet gezegd worden. Veel zal afhangen van de plaats van het micro-invasief carcinoom, de grootte van het geëxcideerde gebied en de wens tot behoud van de uterus.

De behandeling van het invasieve cervixcarcinoom

Bij de 6 patiënten bij wie op grond van de diathermische-luxexcisie of biotpering de histologische diagnose "invasief carcinoom" werd gesteld, volgde een klinische stadiëring. Allen hadden op basis van klinische gegevens het stadium 1B. Bij de patiënten werd een operatie uitgevoerd volgens Wertheim-Meigs. 1 maal was de histologische diagnose invasief adenocarcinoom van de cervix en 5 maal betrof het een invasief plaveiselcelcarcinoom.

De cervixuitstrijk als controle na diathermische-luxexcisie

Voor de controle van de effectiviteit van de diathermische-luxexcisie is de cervixuitstrijk als standaard genomen. In Hoofdstuk 5 is reeds ingegaan op de controle van patiënten behandeld voor een cervicale intra-epitheliale neoplasie. In deze discussie zal verder worden ingegaan op de betekenis van de afwijkende cervixuitstrijk in het verloop van de controle en op de betekenis van het ontbreken van endocervicaalcylandrische cellen in de controle-uitstrijk.

De controle-uitstrijk met een afwijkend cytologisch beeld

Als we kijken naar de verdeling van de 88 uitstrijken verdacht van geringe dysplasie, dan valt op dat deze ongeveer evenredig zijn verdeeld over de verschillende histologische diagnoses. 10% van alle controle-uitstrijken is verdacht voor geringe dysplasie. In ongeveer 70% van deze gevallen zal bij herhaling van de uitstrijk later een normaal cytologisch beeld worden gezien. Het feit dat we hier te doen hebben met een zich herstellende "afwijking", kan er op wijzen dat het cyto-morfologisch beeld van de reparatiereactie na de behandeling moeilijk is te onderscheiden van het beeld passend bij geringe dysplasie.

Bij 498 patiënten met een normale, endocervicaalcylandrische cellen bevattende controle-uitstrijk werd 3 maanden later een tweede uitstrijk afgenomen. Hierbij werd in 28 (5,6%) gevallen een afwijkend cytologisch beeld gezien. 15 maal was er verdenking op geringe dysplasie, 7 maal een beeld passend bij matige dysplasie en 6 maal verdenking op ernstige dysplasie.

Zoals de beschrijving van de follow-up per 1 juli 1992 liet zien, komt het meerdere malen voor, dat een controle-uitstrijk met een normaal cytologisch beeld later gevolgd wordt door een controle-uitstrijk met een afwijkend cytologisch beeld. Het betrof in bijna 75% uitstrijken met een cytologisch beeld passend bij geringe dysplasie. In het verloop van de controles werd bij 147 patiënten een of meerdere malen een uitstrijk gezien met een afwijkend cytologisch beeld, maar was de uitstrijk bij het afsluiten van het onderzoek normaal. Het feit dat we hier te

maken hebben met een zich herstellende "afwijking", kan erop wijzen dat, zoals eerder gesteld, het cyto-morfologisch beeld van de reparatiereactie van het portio-epitheel na een behandeling moeilijk is te onderscheiden van het beeld passend bij geringe dysplasie. Een controle-uitstrijk met dit beeld rechtvaardigt dan ook een afwachtend beleid.

De controle-uitstrijk zonder endocervicaalcyndrische cellen

Bij controle door middel van cytologisch onderzoek is het essentieel, dat de uitstrijk gemaakt wordt van het gebied dat mogelijk nog afwijkend epitheel bevat. Dit kan zijn de buitengrens van de transformatiezone (OSCJ), de binnengrens (NSCJ) of daar waar invaginaties onvoldoende diep zijn verwijderd. Na genezing van de excisiewond ontstaat een nieuwe transformatiezone. De ligging hiervan kan variëren van de ectocervix tot hoog in de endocervix. De aanwezigheid in de uitstrijk van zowel plaveiscellen als endocervicaalcyndrische cellen en squameus-metaplastische cellen is een aanwijzing dat de uitstrijk goed is afgenomen.

Het ontbreken van endocervicaalcyndrische cellen kan een gevolg zijn van niet goed uitstrijken, maar ook van het feit dat het cyndrische epitheel door de excisie in zijn geheel is verwijderd. Deze mogelijkheid is aanwezig bij zeer hoog in de endocervix gelegen laesies en een daarom hoog uitgevoerde excisie. Een andere mogelijkheid is, dat na de excisie stenosevorming is opgetreden, waardoor het endocervixkanaal niet toegankelijk is. In Hoofdstuk 12 zal deze complicatie van de behandeling nader worden uitgewerkt.

Van de uitstrijken die 3 maanden na de diathermische-lusexcisie werden afgenomen en waarbij geen aanwijzingen waren voor een epitheelafwijking, waren er 45 (6,7%) die geen endocervicaalcyndrische cellen bevatten. Bij 26 patiënten bevatten de daaropvolgende uitstrijken wel endocervicaalcyndrische cellen, en in 4 uitstrijken werd een afwijkend cytologisch beeld gezien. Bij twee patiënten werd een tweede behandeling verricht in verband met het ontbreken van endocervicaalcyndrische cellen. Bij histologisch onderzoek werd in geen van beide gevallen een afwijking gezien.

Bij 7 patiënten werden er tot nu tot alleen uitstrijken gezien zonder endocervicaalcyndrische cellen maar met normale plaveiselepitheelcellen. Indien in een uitstrijk endocervicaalcyndrische cellen ontbreken, zal daar in de volgende uitstrijk extra aandacht aan gegeven moeten worden. Een uitspraak over de effectiviteit van de behandeling kan pas gedaan worden na beoordeling van een volledige uitstrijk. Het doen van een colposcopisch onderzoek kan behulpzaam zijn bij het bepalen van de plaats van de transformatiezone.

Factoren die de resultaten van de diathermische-lusexcisie kunnen beïnvloeden

Tijdens de bespreking van de verschillende technieken voor diagnostiek en behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie (Hoofdstukken 2 en 3) is duidelijk gemaakt, dat het zicht op de transformatiezone bij het colposcopisch onderzoek van essentieel belang kan zijn voor het kiezen van een techniek. Zowel onvolledige diagnostiek als een ineffectieve behandeling worden gezien als een gevolg van een onjuiste keuze. Bij het uitvoeren van de diathermische-lusexcisie is men ervan uitgegaan, dat het volledig zicht hebben op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek niet van belang is. De excisie met de diathermische lus maakt het immers mogelijk de transformatiezone zonodig in verschillende delen te verwijderen, waarbij de breedte en de diepte van het te verwijderen weefselfragment op ieder moment tijdens de behandelingsprocedure kunnen worden bepaald. Van de groep patiënten die is behandeld met een diathermische-lusexcisie, is onderzocht of het zicht op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek en de toegepaste excisie-techniek van invloed zijn geweest op het resultaat van de behandeling. Tevens is nagegaan wat de invloed was van de individuele operator op het resultaat.

colposcopisch onderzoek	2e behandeling		
	totaal	aantal	percentage
transformatiezone geheel te zien	446	50	11.2%
transformatiezone te zien na spreiden	266	44	16.5%
Subtotaal	712	94	13.2%
transformatiezone <u>niet</u> te zien	145	31	21.4%
transformatiezone onbekend of endocervicale poliep	23	3	13.0%
totaal	880	128	14.5%

Tabel 11.5: het absolute aantal en het percentage van patiënten met een tweede behandeling afgezet tegen het zicht op van de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek. Het betreft de patiënten bij wie geen (micro-)invasief carcinoom werd gediagnostiseerd. Het percentage patiënten met een tweede behandeling is significant hoger in de groep bij wie er onvolledig zicht is op de transformatiezone ($p < 0.05$).

Het zicht op de transformatiezone

In tabel 11.5 is het zicht op van de transformatiezone weergegeven zoals beoordeeld bij colposcopisch onderzoek. Bij 712 van de 880 patiënten (80,9%) was er volledig zicht op de transformatiezone. Om dit te bereiken moest in 266 gevallen (30,2%) gebruik gemaakt worden van een spreider voor het openen van het endocervixkanaal. Bij 145 patiënten (16,5%) was het zicht op de transformatiezone onvolledig. Van 23 patiënten (2,6%) was het zicht op de transformatiezone niet vermeld.

Indien er onvolledig zicht is op de transformatiezone, blijkt bij 21,4% van de patiënten nog een tweede behandeling noodzakelijk te zijn in verband met een mogelijk residu. Bij de groep waarbij de transformatiezone wel geheel is te zien, is dat 13,2% ($p < 0.05$). In de onderzochte groep patiënten is het volledig zicht hebben op de transformatiezone dus wel van belang geweest voor het behandelingseffect van de eerste diathermische-lusexcisie.

Het zicht op de transformatiezone, de excisietechniek en het resultaat van de behandeling

De excisie door middel van een diathermische lus kan op verschillende wijzen worden uitgevoerd. Zoals in Hoofdstuk 8 is beschreven, hangen de keuze van het lustype en de manier waarop de excisie verricht moet worden, af van de grootte en plaats van de transformatiezone zoals die tijdens het colposcopisch onderzoek worden beoordeeld. Van 1981 tot 1988 werd in het AZN gebruikt gemaakt van eigenhandig gemaakte rechthoekige lusjes van verschillend formaat. Vanaf 1988 kwamen industrieel vervaardigde lussen beschikbaar, waaronder ook gebogen lusjes van verschillende grootte.

Om na te gaan of de wijze van excideren van invloed is geweest op het resultaat van de behandeling, zijn de patiënten verdeeld in groepen naar de wijze waarop de excisie heeft plaats gevonden. De groep is benoemd naar de plaats waar de weefselfragmenten werden weggenomen. Hierdoor ontstond de volgende verdeling:

- 1) vr+ac: alleen de transformatiezone op voor- en achterlip werd verwijderd;
- 2) vr+ac+ct: na het verwijderen van transformatiezone op voor- en achterlip werd centraal nog een weefselfragment verwijderd waarin het endocervixkanaal was ingesloten;
- 3) vr+ac+ct+hc: de procedure als bij 2, waarna aansluitend nog een dieper weefselfragment werd verwijderd waarin het endocervixkanaal was ingesloten;
- 4) ct: een blok waarin centraal een deel van het endocervixkanaal was ingesloten, werd in zijn geheel verwijderd;
- 5) ct+hc: de procedure als bij 4, waarna nog een tweede blok werd verwijderd.

In tabel 11.6 is aangegeven hoe de relatie is tussen het zicht op de transformatiezone, de excisie-techniek en het percentage tweede behandelingen. Het hoogste percentage tweede behandelingen (25,2%) werd gezien in de groep patiënten bij wie alleen de voor- en achterlip werden verwijderd. Werde ook een centraal en eventueel een hoogcentraal deel verwijderd, dan was het percentage tweede behandelingen gemiddeld 12,7%. Dit verschil is statistisch significant ($p < 0.01$).

transformatie zone	voor + achter %	voor + achter + centraal %	voor + achter + centraal + hoog-centraal %	centraal %	centraal + hoog centraal %
geheel te zien	20,2	9,2	11,9	0	9,1
geheel te zien na spreiden	30,8	18,5	20,9	4,8	7,0
niet geheel te zien	46,2	22,2	13,2	0	19,4
totaal	25,2	13,4	14,9	2,1	11,5

Tabel 11 6

In deze tabel is weergegeven de relatie tussen het zicht op de transformatiezone en de wijze waarop de transformatiezone werd verwijderd. De relatie is uitgedrukt in het percentage tweede behandelingen. De patiënten zijn verdeeld in groepen op basis van de wijze van excideren.

- a. voor + achter verwijderd is de transformatiezone gelegen op de voor- en achterlip van de cervix,
- b. voor + achter + centraal verwijderd is de transformatiezone gelegen op de voor- en achterlip van de cervix en een centraal biopst waarin het endocervixkanaal is gesloten,
- c. voor + achter + centraal + hoog-centraal als b, waarna nog een dieper centraal biopst werd genomen;
- d. centraal de transformatiezone gelegen op het distale deel van de endocervix is "en bloc" verwijderd,
- e. centraal + hoog-centraal de transformatiezone gelegen op het distale deel van de endocervix is "en bloc" verwijderd, en daarna nog een dieper gelegen deel, eveneens "en bloc"

Het verwijderen van een centraal biopst geeft significant minder tweede behandelingen ($p < 0.01$)

Ervaring en werkwijze van de operator

Een factor die de effectiviteit van de behandeling kan beïnvloeden, is de operator. Hierbij zijn te onderscheiden de individuele ervaring en een mogelijk daarmee samenhangende wijze van excideren. In tabel 11.7 zijn weergegeven het aantal luxexcisies per operator en het aantal tweede behandelingen, absoluut en in procenten. De operators zijn verdeeld in twee groepen: een groep van operators die ieder minder dan 100 luxexcisies verricht hebben en een groep die er meer gedaan heeft. Operators met meer dan 100 luxexcisies hebben samen een tweede behandelingspercentage van 11,5%. Dat is significant minder dan de 25,1% van de gezamenlijke operators met minder dan 100 luxexcisies ($p < 0.01$). Het zicht op de transformatiezone was voor beide groepen niet verschillend.

	totaal aantal luxexcisies*	aantal 2e behandeling	% 2e behandeling
operateur 1	80	15	18,8%
operateur 2	39	14	35,9%
operateur 3	88	23	26,1%
subtotaal	207	52	25,1%
operateur 4	211	26	12,3%
operateur 5	424	47	11,1%
totaal	635	73	11,5%

Tabel 11 7 het totaal aantal luxexcisies, het absolute aantal en het percentage van patiënten die een tweede behandeling ondergingen in verband met een afwijkende controle-uitstrijk, zijn per operateur weergegeven. De groep operateurs met minder dan 100 luxexcisies is gegroepeerd evenals de groep operateurs met meer dan 100 luxexcisies. Het percentage tweede behandelingen is voor de groep met meer dan 100 luxexcisies significant kleiner dan voor de groep met minder dan 100 luxexcisies ($p < 0.01$)

* niet hierin opgenomen zijn de patiënten bij wie een (micro-)invasief carcinoom was gediagnostiseerd

aantal luxexcisies	voor + achter	voor + achter + centraal	voor + achter + centraal + hoog centraal	centraal	centraal + hoog-centraal
minder dan 100	36,2%	54,1%	4,8%	2,9%	1,9%
meer dan 100	6,6%	50,6%	22,0%	5,8%	15,0%

Tabel 11 8

Procentuele verdeling naar de wijze waarop de luxexcisie werd verricht voor de groep van operateurs die minder dan 100 luxexcisies hebben verricht en de groep met meer dan 100 luxexcisies. De patiënten zijn verdeeld in groepen op basis van de wijze van excideren

- a voor + achter verwijderd is de transformatiezone gelegen op de voor- en achterlip van de cervix,*
- b voor + achter + centraal verwijderd is de transformatiezone gelegen op de voor- en achterlip van de cervix en een centraal biopt waarin het endocervixkanaal is ingesloten,*
- c voor + achter + centraal + hoog-centraal als b, waarna nog een dieper centraal biopt werd genomen,*
- d centraal de transformatiezone gelegen op het distale deel van de endocervix is "en bloc" verwijderd,*
- e centraal + hoog-centraal de transformatiezone gelegen op het distale deel van de endocervix is "en bloc" verwijderd en daarna nog een dieper gelegen deel, eveneens "en bloc".*

De operateurs die meer dan 100 luxexcisies hebben verricht, verwijderden significant vaker een centraal en hoog-centraal weefselfragment

Het is reeds aangetoond dat de wijze van excideren van belang is voor het resultaat van de behandeling (blz. 92). De operators met het laagste percentage tweede behandelingen (11,1% en 12,3%) hebben significant vaker een centraal en hoog-centraal weefselfragment weggenomen (tabel 11.8). Dit kan, naast de ruimere ervaring, een belangrijke bijdrage geweest zijn aan het betere resultaat van de behandeling.

Bij het hanteren van een nieuwe behandelingstechniek is het te verwachten dat als gevolg van gebrek aan ervaring de eerste verrichtingen minder goed zullen verlopen. Daarom is nagegaan hoe het succespercentage verloopt per operator bij de toename van het aantal verrichtingen.

In tabel 11.9 is het succespercentage weergegeven van de eerste 20 luxexcisies per operator in vergelijking met het succespercentage over het totaal aantal uitgevoerde luxexcisies. Bij 3 operators wordt een duidelijke verbetering in de tijd gezien, bij 1 operator is het succespercentage vanaf het begin rond de 90%. Bij de operator met het minst aantal luxexcisies ($n=39$) wordt slechts een geringe verbetering van het succespercentage gezien.

	totaal aantal luxexcisies	succes % eerste 20 luxexcisies	succes % totaal aantal luxexcisies
operator 1	80	65	81,2
operator 2	39	60	64,1
operator 3	88	65	73,9
operator 4	211	75	87,7
operator 5	424	90	88,9

Tabel 11 9 het totaal aantal luxexcisies, het succespercentage van de eerste 20 luxexcisies en het succespercentage van het totaal aantal luxexcisies per operator

Discussie

Het doel om door een eenmalige behandeling de epitheelafwijking te verwijderen werd bij 82,2% van de 880 daarvoor in aanmerking komende patiënten bereikt. Het aantal patiënten dat uiteindelijk vrij is van afwijkend epitheel door het gebruik van de diathermische-luxexcisie is 803 (91,3%). Een vergelijking met andere behandelingstechnieken wordt bemoeilijkt door de verschillende selectiecriteria die er zijn voor het toepassen van een bepaalde techniek. Van het gebruik van de diathermische-luxexcisie zijn geen patiënten uitgesloten op grond van het wel of niet volledig zicht hebben op de transformatiezone, terwijl dat wél van

toepassing is op alle behandelingen waarbij destructie van het epitheel wordt nagestreefd. De resultaten van de laserconisatie variëren van 91,7 tot 98%. Hierbij dient te worden aangetekend dat een laserconisatie wordt uitgevoerd bij patiënten bij wie er volledig zicht is op de transformatiezone. De beste vergelijking kan gemaakt worden met de conisatie verricht met de bistouri. Zoals in Hoofdstuk 3 is weergegeven, worden hiervoor resultaten gemeld van 77% tot 99,2%.

Het hier beschreven onderzoek strekt zich uit over een periode van 10 jaar, waarin de diathermische-luxexcisie door meerdere operateurs werd uitgevoerd. Op grond van verkregen ervaring evolueerde de techniek in deze periode naar een standaardprocedure, waarbij het gegeven dat er wel of geen volledig zicht was op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek, niet gebruikt werd als uitsluitingscriterium maar als leidraad voor de te volgen luxexcisieprocedure. Het verwijderen van een centraal weefselfragment, ook bij volledig zicht op de transformatiezone, verminderde sterk de noodzaak van een tweede behandeling. Het aantal tweede behandelingen daalde hierdoor van 20,2% tot 9,2%. De uitvoering van de diathermische-luxexcisie onder colposcopisch zicht en daarbij aansluitend een colposcopische controle van het endocervixepitheel kunnen leiden tot een hoger percentage effectieve eerste behandelingen. De toepassing van industrieel vervaardigde lussen van verschillende vorm en grootte geeft de mogelijkheid tot een beter aangepaste manier van excideren. Het gebruik van grote lussen zoals gepropageerd door onder andere Prendiville (1989), Whiteley (1990), Gunasekera (1990) en Luesley (1990) geeft zeker een hoog percentage succesvolle behandelingen, maar heeft het gevaar in zich dat onnodig veel cervixweefsel wordt verwijderd, wat kan leiden tot complicaties zoals stenose van de endocervix of cervixinsufficiëntie in geval van een latere zwangerschap. Genoemde auteurs maken in hun overzichten slechts melding van een gering aantal directe complicaties bij de ingreep, maar van de behandelde patiënten bestaat nog geen langdurige follow-up.

Een van de redenen tot het invoeren van de diathermische-luxexcisie was de toename van het aantal jonge patiënten met een afwijkende cervixcytologie. Het streven was een techniek te ontwikkelen die eenvoudig was, onder lokale anaesthesie uitgevoerd kon worden en de functies van de cervix niet zou aantasten. Vóór de introductie van de diathermische-luxexcisie bestond de behandeling bij ernstige dysplasie en carcinoma in situ uit een conisatie of een uterusextirpatie. De invoering van de diathermische lus leidde tot een sterke reductie van beide behandelingsmethoden. De conisatie met de bistouri werd als tweede of derde behandeling bij 11 patiënten (1,2%) uitgevoerd. Een uterusextirpatie volgde bij 34 patiënten (3,9%) na een diathermische-luxexcisie.

Voor de techniek bestaat nog geen internationaal geaccepteerde naam. De vanuit het AZN ingevoerde term "Ablatio Cervicis" heeft binnen het Nederlands taalgebied een eigen betekenis gekregen, maar zal niet internationaal kunnen worden ingevoerd. Onder "ablation" wordt in de Angelsaksische literatuur verstaan zowel excideren als destrueren. Het kenmerkende van het gebruik van de diathermische lus is juist de excisie en niet de destructie. Prendiville (1989) spreekt van LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone). Andere gebruikte afkortingen voor deze procedure zijn: LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure, Wright 1992) en DLE (Diathermy Loop Excision, Keijser 1992).

Conclusie

Het onderzoek toont aan dat het afnemen van cervixuitstrijken voor cytologisch onderzoek een effectieve manier is om het resultaat van de behandeling te controleren. Een uitstrijk moet naast plaveiselcellen ook endocervicaalcyndrische en squameus-metaplastische cellen bevatten. Het feit dat bij ruim 70% van de vrouwen bij wie de eerste controle-uitstrijk werd beoordeeld als passend bij geringe of matige dysplasie, de tweede uitstrijk als normaal werd beoordeeld, rechtvaardigt bij verdenking op geringe of matige dysplasie een afwachtend beleid. Is de controle-uitstrijk echter verdacht voor ernstige dysplasie of carcinoma in situ dan is colposcopisch onderzoek gewenst. Voor diagnostiek en behandeling zou de diathermische-lusexcisie dan opnieuw verricht moeten worden.

Het volledig verwijderen van de transformatiezone zonder te veel cervixweefsel mee te verwijderen kan het best geschieden onder colposcopische controle omdat is gebleken, dat de plaats van de transformatiezone mede bepalend is voor de kans op een effectieve behandeling. Alleen door colposcopisch onderzoek kan de plaats en uitgestrektheid van de transformatiezone goed worden beoordeeld, en dit bepaalt de wijze waarop de lusexcisie moet worden uitgevoerd. Op deze wijze toegepast is de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone een effectieve behandelingstechniek voor patiënten met een cervixuitstrijk verdacht voor cervicale intra-epitheliale neoplasie.

Hoofdstuk 12

Complicaties ten gevolge van diathermische-lusexcisie van de transformatiezone

Inleiding

De complicaties die als gevolg van een behandeling in het kader van afwijkende cervixcytologie kunnen optreden, zijn besproken in Hoofdstuk 4 (blz. 39). Van de 880 patiënten die een diathermische-lusexcisie ondergingen en bij wie geen (micro-)invasief carcinoom werd vastgesteld, is nagegaan hoe vaak deze complicaties zijn opgetreden. Per 1 juli 1992 zijn van alle patiënten de klinische gegevens op genoemde complicaties nagezien. De mediane follow-up bedroeg 20 maanden (3 maanden - 104 maanden).

Per- en postoperatieve complicaties

In tabel 12.1 zijn de per- en postoperatieve complicaties weergegeven. Tijdens de ingreep was het bij één patiënte noodzakelijk een bloeding door middel van een hechting tot staan te brengen.

complicatie	totaal	geen behandeling	hechten	coagulatie	transfusie
peroperatieve bloeding	1	-	1	-	-
nabloeding	45	6	2	37	-

Tabel 12.1 per- en postoperatieve complicaties bij diathermische-lusexcisie

In de postoperatieve genezingsfase werden 45 patiënten (5,1%) met een nabloeding gezien. 2 patiënten kwamen 2 maal terug. 6 maal werd geen actieve bloeding gezien en geen behandeling verricht. Bij 2 patiënten werd de wond gehecht en bij 37 patiënten werd de bloeding door coagulatie tot staan gebracht. 1 patiënte werd in verband met het bloedverlies opgenomen.

Bij 7 patiënten (0,8%) werd bij verdenking op cervicitis een antibioticakuur gegeven.

Secundaire complicaties

In tabel 12.2 zijn de secundaire complicaties samengevat zoals die uit de klinische gegevens van de patiënten werden verkregen.

vernauwing endocervixkanaal	8	"pin-point" ostium met inadequate uitstrijk	6
		stenose	2
fertilitiestoornissen	48	andrologisch	13
		hormonaal	6
		tubafactor	10
		mucus	2
		mucus + sperma	3
		onbegrepen	14

Tabel 12.2 secundaire complicaties bij diathermische-luxexcisie

Bij 6 patiënten werd een "pin-point" ostium gezien en ontbraken bij herhaling endocervicaalcyindrische cellen in de uitstrijk. 2 patiënten ondergingen een behandeling in verband met klachten als gevolg van stenose van het endocervixkanaal. Eenmaal werd het endocervixkanaal gedilateerd en eenmaal werd een uterusextirpatie verricht.

Van 48 patiënten die een diathermische-luxexcisie hadden ondergaan, is bekend dat er fertiliteitsproblemen waren. Bij 31 paren was er sprake van primaire en bij 17 van secundaire infertiliteit. De mucuskwaliteit werd beoordeeld op grond van een post-coïtumtest of een sperma-penetratie-migratietest en was bij 5 patiënten (10,4%) verminderd. Bij 1 patiënte verbeterde dit door een Yale-kuur (Humegon 150 E IM op cyclusdag 8, 10 en 12). Een andere patiënte liet verbetering zien door schedespoeling met NaHCO₃. Bij de resterende drie patiënten was de post-coïtumtest negatief voor het mucus maar was er ook een slechte semenkwaliteit.

Bij geen van de patiënten was slechte mucuskwaliteit de enige en beslissende factor voor de infertiliteit.

In tabel 12.3 is de afloop weergegeven van 159 zwangerschappen bij 129 vrouwen die het verleden een diathermische-luxexcisie hadden ondergaan. Viermaal werd profylactisch een cervix cerclage aangelegd. Tweemaal bij een DES-dochter, eenmaal bij een drieling-graviditeit en eenmaal in verband met een korte portio na een luxexcisie.

Zwangerschappen (129 vrouwen)	159	extra-uteriene graviditeit	3
		spontane abortus	14
		abortus provocatus	5
		partus immaturus	1 (IUVD 23 weken)
		partus prematurus	14 (1x IUVD 28 weken) (9x PROM 30-36 weken) (1x gemelli 36 weken) (3x premature weeën 29-34 weken)
partus à terme	spontaan		102
	vaginale kunstverlossing		12
	sectio caesarea		8 (1x niet vorderende ontsluiting)

Tabel 12.3 het verloop van 159 zwangerschappen en baringen bij 129 vrouwen die vóór de zwangerschap een diathermische-luxexcisie hadden ondergaan.

1 zwangerschap eindigde in een partus immaturus bij 23 weken, nadat voordien een intra-uteriene vruchtdood was vastgesteld. Partus prematurus trad 14 maal op (8,8%). Bij 9 patiënten was dat na een spontane vliesbreuk, 4 maal na premature weeënactiviteit bij staande vliezen en 1 maal na een intra-uteriene vruchtdood (28 weken). Gelet op de frequentie van partus prematurus, die in Nederland in 1991 12,6% (LVR) bedroeg, kan gesteld worden dat de 8,8% niet hoger is dan het voor Nederland geldende gemiddelde en mag aangenomen worden dat er geen verband is tussen de luxexcisie en de partus prematurus. Bij 1 patiënte werd in verband met een niet vorderende ontsluiting een sectio caesarea verricht.

Discussie

Analyse van de per- en postoperatieve complicaties in de onderzoeksgroep laat zien, dat de peroperatieve bloeding als complicatie nauwelijks vóórkomt. Het percentage nabloedingen (5,1%) is duidelijk lager dan de in de literatuur vermelde 10-15% nabloedingen bij conisaties. De diathermische-lusexcisie zal zelden leiden tot een vernauwing van het endocervixkanaal, waarvoor een behandeling noodzakelijk is. Hoewel van de warmteontwikkeling bij diathermie een "steriliserend effect" verwacht kan worden, trad bij 7 patiënten een cervicitis op. Indien bij colposcopisch onderzoek vóór de lusexcisie aanwijzingen zijn voor een cervicitis is een antibiotische behandeling gewenst alvorens tot een lusexcisie over te gaan.

In de onderzochte groep patiënten waren een aantal vrouwen met fertiliteitsproblematiek. Een klein aantal hiervan had een verminderde mucuskwaliteit waardoor de kans op zwangerschap mogelijk kleiner was. Een relatie tussen de lusexcisie en de "cervical hostility" is niet uit te sluiten. De kans op een abnormale afloop van zwangerschap en bevalling als gevolg van een diathermische-lusexcisie mag als uiterst klein beschouwd worden. Vergelijken we deze resultaten met de gegevens uit de literatuur zoals beschreven in Hoofdstuk 4 dan zijn de directe per- en postoperatieve complicaties minder vergeleken met andere excisie technieken. Stenose van de cervix komt zelden voor.

Conclusie

Het onderzoek naar complicaties als gevolg van de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone toont aan dat het aantal complicaties gering is. De meest voorkomende complicatie is een bloeding in de genezingsfase en deze kan op eenvoudige wijze tot staan worden gebracht. Een diathermische-lusexcisie kan zonder gevaar worden uitgevoerd, ook bij vrouwen met mogelijke kinderwens in de toekomst.

DEEL IV

Slotbeschouwing

Hoofdstuk 13

Algemene discussie

Het regelmatig laten beoordelen van een cervixuitstrijk voor het opsporen van cervixcarcinoom in een zo vroeg mogelijk stadium is algemeen geaccepteerd en wordt in Nederland door de overheid via een landelijk bevolkingsonderzoek bevorderd. Behalve tot het opsporen van uitstrijken verdacht voor een carcinoom, leidt dit ook tot het vinden van uitstrijken verdacht voor een intra-epitheliale neoplasie. De diagnose "cervicale intra-epitheliale neoplasie" of "cervixcarcinoom" kan alleen worden gesteld op grond van een histologisch onderzoek. De vergelijking tussen de cytologische beelden en de uiteindelijke histologische diagnoses zoals gemaakt in dit onderzoek, toont aan dat er een beperkte overeenstemming is tussen beide. Uit het onderzoek blijkt ook, dat deze groter wordt bij het toenemen van de ernst van de intra-epitheliale neoplasie. Aangezien het cytologisch onderzoek slechts een verdenking geeft voor afwijkend cervixepitheel, is het belangrijk dat bij een afwijkend cytologisch beeld een beleid gevolgd wordt dat leidt tot een volledige histologische diagnose.

Tot op heden is er geen methode bekend waarmee aangegeven kan worden, bij wie een cervicale intra-epitheliale neoplasie zal overgaan in een invasief carcinoom. Daarom zal, nadat een intra-epitheliale neoplasie histologisch is bevestigd, de transformatiezone met de daarin gelegen afwijking worden verwijderd of vernietigd.

Het beleid bij een cervixuitstrijk waarvan het cytologisch beeld verdacht is voor een intra-epitheliale neoplasie, kent derhalve twee aspecten: de diagnostiek en de behandeling. De vragen die aan het begin van het hier beschreven onderzoek werden gesteld, hadden betrekking op het gebruik van de diathermische lus bij de diagnostiek en behandeling bij verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie. Kunnen diagnostiek en behandeling in één handeling worden verricht? Welke complicaties kunnen er tijdens of na de diathermische-lusexcisie optreden?

Wat betreft diagnostiek kan gezegd worden, dat de diathermische-lusexcisie in een hoog percentage een volledige histologische diagnose geeft. In dit onderzoek werd in 98,1% de diagnose van de ernstigste epitheelafwijking gesteld op het weefsel dat verkregen werd door de eerste diathermische-lusexcisie. Op basis van genomen bipten onder colposcopische controle werd in 80,4% de volledige diagnose gesteld. Een belangrijk gegeven is, dat slechts 1 van de 27 (micro-)invasieve carcinomen werd gemist bij de lusexcisie. Op grond van de onder colposcopische controle genomen bipten daarentegen werden 4 van de 7 (micro-)invasieve carcinomen gemist. Deze gegevens bevestigen datgene wat andere auteurs hebben geschreven zoals vermeld in Hoofdstuk 2, waarbij door allen werd geconcludeerd dat het aanwezig zijn van een micro-invasief carcinoom door het nemen van een bipt onder colposcopische controle in ongeveer de helft van de gevallen niet wordt ontdekt.

Hoewel er slechts een beperkte overeenstemming is tussen de cytologische verdenking en de histologische diagnose, werd bij 95% van de vrouwen met een cytologisch beeld verdacht voor een intra-epitheliale neoplasie dit ook histologisch aangetoond. Bij de cytologische verdenking op geringe en matige dysplasie was de histologische diagnose in 37,9% respectievelijk 30,7% van de gevallen ernstiger dan de uitstrijk deed vermoeden. Dit gegeven rechtvaardigt het verwijderen van de transformatiezone in het streven naar een zo volledig mogelijke diagnostiek óók in die gevallen waar het cytologisch beeld slechts verdacht is voor geringe of matige dysplasie.

De effectiviteit van de diathermische-lusbehandeling is gecontroleerd door de cytologische beoordeling van een cervixuitstrijk. Andere criteria voor de beoordeling van de effectiviteit zoals beoordeling van conus-snijvlakken, histologisch onderzoek van een endocervixcurettement en colposcopisch onderzoek werden beschreven in Hoofdstuk 5. Hieruit kon worden geconcludeerd dat het cytologisch onderzoek van een cervixuitstrijk geschikt is om de effectiviteit van de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie te controleren.

Het succespercentage van 82,2% na een eenmalige behandeling met behulp van een diathermische-lusexcisie, dat in dit onderzoek werd bereikt, ligt lager dan de succespercentages die worden opgegeven voor de destructieve behandelingstechnieken en de laserconisatie. Ook de resultaten van lusexcisie door andere auteurs beschreven lijken beter (tabel 3.1, blz. 35). De 82,2% is echter een gemiddelde van meerdere operators, die in een periode van tien jaar de lusexcisie hebben uitgevoerd. Vergelijking met resultaten van andere behandelingstechnieken wordt bemoeilijkt door de patiëntselectie die veelal wordt toegepast. Het onvolledig zicht op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek is bijvoorbeeld een

uitsluitingscriterium voor de destructietechnieken en de laserconisatie. Dit selectiecriterium is niet gebruikt bij de door ons gevolgde luxexcisieprocedure. Uit de analyse blijkt, dat het zicht op de transformatiezone wel van invloed is op het resultaat van de behandeling. In de onderzochte groep was significant vaker een tweede behandeling nodig in het geval er onvolledig zicht was op de transformatiezone bij de luxexcisie. Ook van invloed blijkt de wijze waarop de excisie werd uitgevoerd. De betere resultaten van de operateurs die een centraal biopt namen, na het verwijderen van het op de voor- en achterlip gelegen deel van de transformatiezone, laten dit zien.

Onderzoek bij 907 vrouwen naar de complicaties van de diathermische-luxexcisie, toont aan dat deze betrekkelijk weinig voorkomen. Een bloeding als gevolg van de ingreep werd bij 5% van de vrouwen gezien. Dit is lager dan de ruim 10% die in de literatuur wordt opgegeven voor de conisatietechnieken. Er werd geen aanwijsbare nadelige invloed gezien op de functie van de cervix met betrekking tot vruchtbaarheid en zwangerschapsafloop.

De kosten voor diagnostiek en behandeling bij afwijkende cervixcytologie zijn opgebouwd uit personele lasten en materiaalkosten. De grootste kostenpost van een behandeling is de ziekenhuisopname. Iedere poliklinische behandeling onder locaalanesthesie is daarom zonder meer veel goedkoper dan een behandeling waar een ziekenhuisopname mee gemoeid is, ook al betreft dit een dagbehandeling.

Voor vergelijking tussen poliklinische behandelingen zijn de materiaalkosten van belang. Als we uitgaan van de wens tot diagnostiek en behandeling door het toepassen van een excisietechniek, kan alleen een vergelijking gemaakt worden tussen de laserconisatie en de diathermische-luxexcisie. De aanschaf en het onderhoud van de laserapparatuur kosten ongeveer een tienvoud (f100.000 tegen f10.000) van die van de diathermie-apparatuur. Het gebruik van een lokaal anaestheticum is bij laser en diathermie gelijk. Bij de laserapparatuur wordt tijdens de behandeling geen gebruik gemaakt van ander materiaal. De prijs van de lusjes (disposable) moet per behandeling gesteld worden op ongeveer 25 gulden. De veel hogere prijs voor aanschaf en onderhoud van de laserapparatuur maakt dat de diathermische-luxexcisie, ondanks het gebruik van de lusjes goedkoper is dan een laserconisatie.

Conclusie

De vragen die gesteld zijn op pagina 49 naar aanleiding van de verantwoording van deze studie kunnen als volgt worden beantwoord:

- 1 De volledigheid van de diagnostiek verkregen op grond van een diathermische-luxexcisie van de transformatiezone is 98% en daarmee significant hoger dan de volledigheid verkregen op grond van onder colposcopisch zicht genomen bipten en tenminste gelijkwaardig aan de volledigheid van de diagnostiek op grond van de conusbiopsie.
- 2 De effectiviteit van de diathermische-luxexcisie voor de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie is in de onderzochte groep minder dan in de literatuur beschreven groepen waarbij vergelijkbare excisietechnieken werden toegepast. De verklaring moet gezocht worden in de toegepaste selectiecriteria wat betreft het zicht op de transformatiezone en in het feit dat de techniek door meerdere operators en niet gestandaardiseerd is uitgevoerd. Door de diathermische-luxexcisie uit te voeren onder colposcopische controle en de plaats en uitbreiding van de transformatiezone als leidraad te nemen voor de wijze van excideren kan de effectiviteit sterk worden vergroot.
- 3 De meest voorkomende complicatie als gevolg van de diathermische-luxexcisie is de bloeding in de genezingsfase. In vergelijking met de frequentie van deze complicatie bij andere excisietechnieken, komt bloeding na behandeling met een diathermische-luxexcisie minder voor. Infectie van de wond werd een enkele maal gezien, daarom moet bij een manifeste cervicitis deze eerst worden behandeld alvorens de luxexcisie te verrichten om zodoende een infectie van het wondbed te voorkomen. Een stenose van het endocervixkanaal komt bij een gering aantal patiënten voor. Vruchtbaarheid en zwangerschapsverloop worden als regel niet door een diathermische-luxexcisie beïnvloed.
- 4 Er is een grotere kans op een volledige histologische diagnose verkregen op grond van diathermische-luxexcisie van de transformatiezone dan op grond van het nemen van bipten onder colposcopische controle. Er is een sterke relatie tussen een cytologische verdenking op een intra-epitheliale neoplasie en de histologisch bevestiging hiervan. Aangezien diagnostiek en behandeling gelijktijdig kunnen worden uitgevoerd met een kleine kans op complicaties heeft de diathermisch-luxexcisie bij alle patiënten met een cytologische verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie de voorkeur boven andere technieken.

General discussion

Regular evaluation of a cervical smear for the early detection of cervical carcinoma is generally accepted in the Netherlands and is supported by the Dutch government in the form of mass screening. A smear test is not only useful for detecting carcinoma, but also for detecting cytology suspicious of intraepithelial neoplasia. The diagnosis 'cervical intraepithelial neoplasia' or 'cervical carcinoma' can only be made on the basis of histological examination. A comparison between the initial cytological findings and the ultimate histological diagnoses in this study, showed that there was limited correspondence between the two. The results also showed that the degree of correspondence increased as the severity of intraepithelial neoplasia increased. Owing to the fact that cytological examination only gives rise to the suspicion of abnormal cervical epithelium and not to a diagnosis, it is important that the treatment policy leads to a full histological diagnosis in cases with abnormal cytology.

So far, there are no methods available which can predict whether cervical intraepithelial neoplasia will transform into invasive carcinoma. Therefore, after the histological confirmation of intraepithelial neoplasia, it is necessary to remove or destroy the transformation zone which contains the abnormal cells.

Therefore, two aspects are involved in the treatment policy of cases whose cervical smear is suspicious of intraepithelial neoplasia: diagnosis and treatment. The questions addressed by this study were related to the use of the diathermic loop for the diagnosis and treatment of patients with suspected intraepithelial neoplasia. Can diagnosis and treatment be combined in one operation? What complications can be expected during or directly after diathermic loop excision?

Diathermic loop excision leads to full histological diagnosis in a large proportion of patients. In this study, the diagnosis of a serious epithelial abnormality was made in 98.1% of the cases on the basis of the tissue specimen obtained by the first diathermic loop excision. Biopsies taken under colposcopic guidance led to full diagnosis in 80.4%. It should be noted that only one of the 27 cases of (micro-)invasive carcinoma was missed by loop excision. In contrast, four of the seven cases of (micro-)invasive carcinoma were missed by biopsies guided by colposcopy. These findings support those reported by other authors, as

described in Chapter 2. All the authors concluded that the presence of micro-invasive carcinoma was missed in about half of the cases in a biopsy taken under colposcopic direction.

Although there is only limited correspondence between cytological suspicion and the histological diagnosis, a histological abnormality was found in 95% of the women whose cytology was suspicious of intraepithelial neoplasia. In the cases whose cytology was suspicious of slight or moderate dysplasia, the histological diagnosis was more serious than suspected in 37.9% and 30.7%, respectively. These findings justify the removal of the transformation zone to obtain the fullest possible diagnosis, even in cases which are suspicious of only slight or moderate dysplasia.

The efficacy of diathermic loop excision can be monitored by the cytological evaluation of the cervical smear. Other criteria for evaluating the efficacy, such as inspection of the surgical margins of the conus, histological examination of the tissue obtained during endocervical curettage and colposcopic investigation, are described in Chapter 5. It could be concluded that cytological examination of a cervical smear is an effective method for monitoring the efficacy of treatment for cervical intraepithelial neoplasia.

In terms of treatment effect, the success rate of 82.2% after one treatment was lower than the percentages reported in the literature for the destructive treatment techniques and laser conisation. It is also noteworthy that the treatment results after loop excision reported by other authors seemed to be better than ours (Table 3.1, page 35). However, 82.2% represents the average success rate of several surgeons who performed loop excision over a period of ten years.

Comparison with the results of other treatment techniques is hampered by the application of patient selection. For example, not being able to fully visualise the transformation zone using colposcopy is an exclusion criterion for the destruction techniques and laser conisation. This criterion did not form part of our loop excision procedure.

Analysis of our findings showed that the visibility of the transformation zone influenced the treatment results. A second treatment was necessary significantly more often in the group of patients whose transformation zone was difficult to visualise during loop excision. The excision technique was also found to influence the treatment results. This was illustrated by the fact that the surgeons who took a central biopsy after removing the anterior and posterior portions of the transformation zone, achieved better results.

Our study on 907 women showed that there were very few complications during or directly after diathermic loop excision. Bleeding was encountered in 5% of the women. This was lower than the rate of at least 10% reported in the literature for the conisation technique. Diathermic loop excision did not have any demonstrable influence on the function of the cervix with regard to fertility and subsequent pregnancy outcome.

The financial cost of diagnosis and treatment for abnormal cervical cytology is mainly based on staff wages and the price of materials. The most expensive item in relation to treatment is admission to hospital. Therefore, any treatment which can be conducted at the outpatients' clinic under local anaesthesia will be much cheaper than a treatment which involves admission to hospital, even if the treatment requires day care surgery.

In a comparison between various forms of outpatient treatment, the price of materials is an important aspect to be taken into consideration. On the basis of the aim to diagnose and treat a patient by applying an excision technique, it is only realistic to compare laser conisation to diathermic loop excision. Purchasing and maintaining laser equipment costs about ten times more than diathermic equipment (100,000 Dutch guilders versus 10,000). The price of local anaesthesia is the same for the two methods. Whereas the laser technique does not need any extra materials, diathermic excision requires the addition of (disposable) loops, which cost about 25 Dutch guilders per treatment. However, the expensive purchase price and maintenance cost of laser equipment means that diathermic loop excision is cheaper than conisation, despite the use of disposable loops.

Conclusion

The answers to the questions formulated in Chapter 6, page 49, are as follows:

1. The accuracy of the diagnosis obtained on the basis of diathermic loop excision of the transformation zone is 98%. This percentage is significantly higher than the accuracy which can be achieved with colposcopically-directed biopsies and at least equal to the accuracy of diagnosis achieved using conus biopsies.
2. The efficacy of diathermic loop excision for the treatment of cervical intra-epithelial neoplasia in our study population was lower than the rates reported in the literature for groups of women treated with comparable excision techniques. The explanation should be sought in the fact that we did not apply any selection criteria regarding the visibility of the

transformation zone, the technique was conducted by several different surgeons and was not standardised. Performing diathermic loop excision under colposcopic direction and taking the location and extent of the transformation as a guideline for the excision method, will greatly increase the efficacy of the technique.

3. The most common complication of diathermic loop excision is bleeding in the healing phase. Compared to the frequency of occurrence of this complication in association with other excision techniques, bleeding occurs less often after diathermic loop excision. Post-treatment infection was observed in a few cases. Therefore, it is recommended to eradicate manifest cervicitis before performing loop excision in order to prevent infection of the wound bed. Stenosis of the endocervical canal was encountered in a few cases, but the risk of this complication is small. As a rule, fertility and (subsequent) pregnancy outcome are not affected by diathermic loop excision.
4. The policy to perform diathermic loop excision of the transformation zone in women whose cervical smear is suspicious of intraepithelial neoplasia is justified because there is a greater chance of being able to make a full diagnosis on the basis of diathermic loop excision of the transformation zone than on the basis of a biopsy taken under colposcopic guidance and because in 95% of the women whose cervical smear was suspicious of intraepithelial neoplasia, the diagnosis was confirmed histologically. Owing to the fact that diagnosis and treatment can be performed in one operation and there is a low risk of complications, diathermic loop excision has distinct preference over the other techniques for all patients with the cytological suspicion of cervical intraepithelial neoplasia.

Samenvatting

In het voorwoord van dit proefschrift wordt gesproken over de gevolgen van het afnemen van cervixuitstrijken in het kader van de vroege opsporing van cervixcarcinoom. In Nederland leidt dit tot een aantal uitstrijken met een afwijkend cytologisch beeld dat ongeveer dertig maal hoger is dan het aantal gediagnostiseerde cervixcarcinomen per jaar (22.000 tegen 700). Het cytologisch beeld geeft slechts een verdenking op een cervicale intra-epitheliale neoplasie en daarom zal histologisch onderzoek moeten plaatsvinden om de ernst van de afwijking te kunnen vaststellen. Aangezien het gaat om oppervlakkige afwijkingen van beperkte omvang, wordt er gezocht naar een zo eenvoudig mogelijke techniek waarbij een zo volledig mogelijke diagnostiek wordt verkregen. De techniek moet gericht zijn op het verwijderen van de transformatiezone, omdat de kans op volledige diagnostiek dan het grootst is. Gezien de onzekerheid omtrent het "natuurlijk" verloop van de epitheelafwijking, zal ook een oppervlakkige afwijking behandeld dienen te worden. Het doel van die behandeling is de cervix vrij te maken van afwijkend epitheel. Het verwijderen van de transformatiezone met het daarin gelegen afwijkend epitheel is een effectieve behandeling. De diathermische-luxexcisie van de transformatiezone lijkt geschikt om diagnostiek en behandeling gecombineerd uit te voeren.

In Hoofdstuk 1 wordt begonnen met een beschrijving van de anatomie en de histologie van de cervix uteri, waarin het grensvlak tussen het plaveiselepitheel en het cylinderepitheel (de squamo-columnar junction) en de zich daar vormende transformatiezone centraal staan. De hypothese die over het veranderingsproces dat aan het ontstaan van het cervixcarcinoom ten grondslag ligt, wordt beschreven, evenals de risicoverhogende factoren die op grond van epidemiologische gegevens bekend zijn. Reservecelproliferatie leidt normaliter tot mature squameuze metaplasie, maar kan onder invloed van "oneigenlijke" prikkels ontaarden in een intra-epitheliale neoplasie en overgaan in een invasief carcinoom. Het Humaan Papillomavirus is vermoedelijk seksueel overdraagbaar en er zijn aanwijzingen dat bepaalde typen een belangrijke factor zijn bij het ontstaan van het cervixcarcinoom. Immunosuppressie als gevolg van roken of medicatie is mogelijk risicoverhogend.

Vervolgens wordt aandacht gegeven aan de problemen bij de afname en beoordeling van de cervixuitstrijk en aan de waarde van de cervixuitstrijk als screeningsmethode voor het cervixcarcinoom. De kwaliteit van de uitstrijk blijkt sterk afhankelijk van degene die de uitstrijk afneemt en deze beïnvloedt daardoor de kans op het ontdekken van een epitheelafwijking. De beoordeling van een uitstrijk door dezelfde waarnemer op twee verschillende tijdstippen blijkt lang niet altijd gelijk te zijn ("intraobserver variability"). Ook is er een verschil in de beoordeling van een uitstrijk door twee waarnemers ("interobserver variability"). Ondanks de verschillen in beoordeling blijkt er weinig verschil van mening als het gaat om de beoordeling of er al dan niet een afwijkend cytologisch beeld van de uitstrijk is. De verschillen berusten op de beoordeling van de ernst van de afwijking. Aan de hand van literatuurgegevens is nagegaan, wat de betrouwbaarheid is van de cervixuitstrijk in het kader van een bevolkingsonderzoek voor de opsporing van cervixcarcinoom. De sensitiviteit wisselt afhankelijk van de gestelde criteria wat betreft "ziekte", maar blijkt in alle gevallen meer dan 80%. De specificiteit is altijd hoog, ongeveer 99,9%.

Het cyto-morfologisch onderzoek toont afwijkingen in het celbeeld van een cervixuitstrijk maar zegt niets over de kans op progressie van een niet-invasief stadium naar een invasief proces. Er wordt dan ook gezocht naar celveranderingen die kenmerkend zijn voor progressie. Onderzoek naar cytochemische veranderingen van het celoppervlak zijn wel verricht, maar nog onvoldoende getoetst om als screeningstechniek in aanmerking te komen. Ook onderzoek van DNA-patronen is te complex om op dit moment voor screening gebruikt te worden. Indien bepaalde typen van het Humaan Papillomavirus een oorzakelijk verband blijken te hebben met het ontstaan van cervixcarcinoom, zal het aantonen van een of meerdere van deze typen in de cervixuitstrijk van belang kunnen zijn voor het opsporen van vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van cervixcarcinoom.

In Hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de verschillende technieken die beschikbaar zijn voor het verkrijgen van weefsel waarop verdere diagnostiek kan worden verricht. Het cervixcarcinoom zelf kan alleen worden aangetoond door histologisch onderzoek. Aangezien het bij de intra-epitheliale neoplasie en het micro-invasief carcinoom gaat om macroscopisch niet zichtbare afwijkingen, is het noodzakelijk dat het weefselfragment dat wordt aangeboden voor histologisch onderzoek, ook de ernst van de afwijking representeert. Ongericht bioteren geeft een grote kans op onvolledige diagnostiek. De diagnostiek is vollediger indien een bipt genomen wordt onder colposcopisch zicht, maar ook hierbij varieert de volledigheid van ongeveer 88% indien er bij colposcopisch onderzoek volledig zicht is op de transformatiezone, tot ongeveer 58% indien dit niet het

geval is. Het verwijderen van de gehele transformatiezone voor histologisch onderzoek geeft een volledigheid van diagnostiek van ongeveer 98%. De endocervixcurettage lijkt op grond van elkaar tegensprekende literatuurgegevens mijns inziens niet van belang voor het beleid bij een cervixuitstrijk met een cytologisch beeld verdacht voor een intra-epitheliale neoplasie.

In Hoofdstuk 3 worden de technieken beschreven die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van het afwijkend epitheel. De behandeling bestaat uit het verwijderen (excisie) of vernietigen (destructie) van de transformatiezone waarin het afwijkend epitheel is gelegen. Excisie kan plaats vinden in de vorm van een conisatie met de bistouri of de laser en met behulp van de diathermische lus. Destructie van oppervlakte-epitheel kan bewerkstelligd worden door verhitting of verdamping (diathermische coagulatie respectievelijk laservaporisatie) en door bevriezing (cryocoagulatie). Excisie technieken geven meer kans op directe complicaties en zijn vaak kostbaarder in uitvoering dan de destructie technieken. Het voordeel van de excisie technieken is dat diagnostiek en behandeling gelijktijdig kunnen worden verricht en dat er minder kans is op onderdiagnostiek en onderbehandeling.

In Hoofdstuk 4 worden de complicaties beschreven die kunnen optreden bij diagnostiek en behandeling van patiënten verdacht voor een cervicale intra-epitheliale neoplasie. Complicaties in de vorm van een bloeding komen in ongeveer 10% tot 15% voor. Afhankelijk van de grootte en de hoogte van de conus is er een verhoogde kans op stenosering van het endocervixkanaal. Er worden weinig complicaties gemeld die betrekking hebben op een verstoorde vruchtbaarheid of een abnormaal zwangerschapsverloop als gevolg van de behandeling.

In Hoofdstuk 5 wordt beschreven op welke manieren de effectiviteit van de behandeling kan worden gecontroleerd. De beoordeling van de snijvlakken van de conus blijkt geen voorspellende waarde te hebben over het al dan niet aanwezig zijn van resterend afwijkend epitheel. Ook de endocervixcurettage aansluitend aan een behandeling geeft als controle onvoldoende zekerheid. Ook als men alleen afgaat op het colposcopisch onderzoek, kan geen zekerheid worden gegeven over het al dan niet aanwezig zijn van een restlaesie. Zowel voor de opsporing van afwijkend cervixepitheel als voor de controle van de effectiviteit van de behandeling blijkt de cytologische beoordeling van een cervixuitstrijk het beste middel.

In Hoofdstuk 6 wordt verantwoord waarom de diathermische-lusexcisie is gekozen voor gelijktijdige diagnostiek en behandeling bij patiënten met een cytologische verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie. Het colposcopisch onderzoek geeft de mogelijkheid tot plaatsbepaling van de transformatiezone en de lusexcisietechniek geeft de mogelijkheid de transformatiezone geheel of in gedeelten te verwijderen, indien nodig in verschillende lagen.

De vragen die aan het begin van het onderzoek zijn geformuleerd, kunnen als volgt worden samengevat: is de diathermische-lusexcisie van de transformatiezone een techniek waarbij gelijktijdig een volledige diagnostiek en een effectieve behandeling wordt bereikt bij vrouwen met een cervixuitstrijk verdacht voor cervicale intra-epitheliale neoplasie, zonder dat de vrouwen daar blijvend nadelige gevolgen van ondervinden?

In Hoofdstuk 7 wordt de patiëntenpopulatie beschreven die bij het onderzoek betrokken is geweest. Het betreft vrouwen die allen een cervixuitstrijk hadden met een cytologisch beeld verdacht voor een intra-epitheliale neoplasie. Bij 214 vrouwen werd een bipt genomen onder colposcopische controle en bij 907 vrouwen werd met een diathermische lus de transformatiezone verwijderd. De beide groepen waren niet verschillend wat betreft de verdeling van de dysplasie-classificatie en er was een gelijke leeftijdsopbouw. De groepen waren wel verschillend wat betreft het zicht op de transformatiezone. In de groep van de diathermische-lusexcisie waren meer vrouwen bij wie geen of geen volledig zicht bestond op de transformatiezone.

In Hoofdstuk 8 worden de electrochirurgische principes besproken waarop de diathermische-lusexcisie is gebaseerd. Er wordt gebruik gemaakt van een monopolaire techniek en er wordt "blend" gesneden. Dit houdt in dat er naast het snij-effect ook een geringe coagulatie verkregen wordt. Dit resulteert in snijden met een hemostatisch effect. De lus die wordt gebruikt, kan variëren in grootte en vorm en de keuze van de lus wordt bepaald door de plaats van de transformatiezone. Hoewel de resultaten vooral beschrijvend van aard zijn, is waar mogelijk gebruik gemaakt van statische methoden om de uitkomsten te vergelijken. Hiervoor is gebruik gemaakt van de F-toets (variantie-analyse) of een Chi-kwadraat-toets. Statistisch significantie werd aangenomen bij een $p < 0.05$.

In Hoofdstuk 9 worden de resultaten beschreven met betrekking tot de diagnostiek. Een vergelijking tussen de volledigheid van de diagnostiek die bereikt werd door de colposcopisch gericht genomen bipten, met die van de diathermische-lusexcisie leert, dat de volledigheid van de diagnostiek door de lusexcisie veel groter is dan die van de bipten, 98,1% tegen 80,4%. Het (micro)-

invasieve carcinoom werd bij de bipten in meer dan 50% gemist en bij de diathermische-lusexcisie in slechts 3,7%.

In Hoofdstuk 10 wordt een beschrijving gegeven van de overeenkomst tussen de cytologische verdenking en de histologische diagnose. Deze blijkt beperkt, maar wordt groter naarmate de ernst van de intra-epitheliale neoplasie toeneemt. Ondanks de verschillen tussen de cytologische verdenking en de uiteindelijke histologische diagnose werd bij 95,1% van de patiënten met verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie een epitheelafwijking gevonden.

In Hoofdstuk 11 wordt het resultaat beschreven van de diathermische-lusexcisie voor de behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie. De onderzochte groep bestond uit 907 vrouwen bij wie op grond van een cervixuitstrijk passend bij een cervicale intra-epitheliale neoplasie een diathermische-lusexcisie van de transformatiezone werd verricht. De cytologische beoordeling van de controle-uitstrijk werd als standaard gehanteerd. Ongeacht de histologische classificatie verkregen op grond van de diathermische-lusexcisie, werd bij ongeveer 10% van alle eerste controle-uitstrijken het cytologische beeld beoordeeld als passend bij geringe dysplasie. Bij ruim driekwart van deze vrouwen werd de daarop volgende uitstrijk bij cytologische beoordeling als normaal afgegeven (Klasse 1 of 2). Een controle-uitstrijk verdacht voor ernstige dysplasie of carcinoma in situ wijst bijna altijd op een restlaesie. Van alle patiënten bij wie geen (micro-)invasief carcinoom werd vastgesteld, was 82,2% na één diathermische-lusexcisie vrij van afwijkend epitheel. Na een tweede lusexcisie was het totaal gestegen naar 91,3%. Een conisatie of uterusextirpatie was bij 5,1% van de patiënten de definitieve behandelingsvorm. Analyse van de wijze waarop de excisies werden uitgevoerd, leert dat er een relatie is tussen de plaats waar de transformatiezone is gelegen, de wijze waarop de excisie is uitgevoerd en het resultaat van de behandeling. De excisie van een deel van het endocervixkanaal geeft een grotere kans op een effectieve behandeling. Verder is er een individueel leerproces. Bijna alle operateurs hebben in de eerste 20 lusexcisies tweemaal zoveel incomplete behandelingen als in de daaropvolgende verrichtingen.

In Hoofdstuk 12 zijn de complicaties beschreven bij de groep onderzochte vrouwen. Complicaties tijdens of aansluitend aan de lusexcisie zijn met name de bloedingen. Een ernstige bloeding tijdens de ingreep werd bij geen van de patiënten gezien. In verband met een nabloeding in de genezingsfase hebben zich 5% van de behandelde vrouwen gemeld. Bij 39 van de 45 vrouwen was hiervoor een behandeling noodzakelijk en eenmaal volgde een opname. Voor een cervicitis in de genezingsfase werden 7 vrouwen behandeld. Uit de klinische gegevens blijkt bij 5 vrouwen die een fertiliteitsstoornis hadden, de mucuskwaliteit

verminderd te zijn. De diathermische-lusexcisie had op het verloop van 159 zwangerschappen die na een lusexcisie waren ontstaan, geen aanwijsbare invloed.

In Hoofdstuk 13 worden de resultaten van het onderzoek bediscussieerd. De diathermische-lusexcisie blijkt in 98% een volledige diagnostiek te geven en kan toegepast worden ongeacht het zicht op de transformatiezone. Het resultaat van de behandeling hangt met name af van de wijze van excideren, en dit wordt bepaald door de plaats waar de transformatiezone is gelegen. Het beste resultaat lijkt te kunnen worden verkregen door de lusexcisie onder colposcopische controle te verrichten. De lusexcisie kan poliklinisch onder locaalanaesthesie worden gedaan, waarbij men gebruik maakt van multifunctionele diathermie-apparatuur. Diagnostiek én behandeling kunnen in één handeling worden verricht. De diathermische-lusexcisie is hierdoor een efficiënte en goedkope techniek in het beleid bij patiënten met cervixcytologie verdacht voor cervicale intra-epitheliale neoplasie.

Summary

The preface describes the consequences of taking cervical smears for the early detection of cervical carcinoma. The number of women found to have abnormal cervical cytology by this screening test is thirty times higher than the number of cases of cervical carcinoma diagnosed per year (22,000 versus 700). An abnormal cytology result only gives grounds for suspicion of cervical intraepithelial neoplasia, so further histological investigation is necessary to establish the severity of the abnormality. Such abnormalities are superficial and small. Therefore, for further testing, a technique is required which is as simple as possible and offers the fullest possible opportunities for making a diagnosis. The technique should aim at removing the transformation zone, because this offers the best chance of making a full diagnosis. In view of uncertainty regarding the 'natural' course of epithelial abnormalities, even a superficial lesion should be treated. The aim of the treatment is total removal of the abnormal epithelium from the cervix. Excision of the transformation zone, which contains the abnormal epithelium, is an effective form of treatment. Diathermic loop excision of the transformation zone is a technique which seems to offer combined diagnosis and treatment.

Chapter 1 describes the anatomy and histology of the cervix; the junction between the squamous epithelium and columnar epithelium (the squamo-columnar junction) and the resulting transformation zone form the central issues. The hypothesis about the transformation process which lies at the root of the development of cervical carcinoma is discussed and mention is made of factors which have been found to increase the risk of cervical carcinoma in epidemiological research. Reserve cell proliferation normally leads to mature squamous metaplasia, but under the influence of 'improper' stimuli, it can degenerate into intraepithelial neoplasia and transform into invasive carcinoma. Human papillomavirus is thought to be sexually transmitted and there are indications that certain types play an important role in the development of cervical carcinoma. Immunosuppression resulting from smoking or medication may be associated with increased risk.

In this chapter, the problems involved with taking and evaluating cervical smears, and the value of the cervical smear as a screening method for cervical carcinoma, are discussed. The quality of the smear depends strongly on the experience of the person who performs the test and this therefore also influences the chance of detecting an epithelial abnormality. The evaluation of a smear by the same

observer on two different occasions does not always lead to the same diagnosis being made twice (intraobserver variability). Discrepancies are also liable to occur between two different observers (interobserver variability). Despite these differences, there is generally a great deal of agreement regarding the question of whether or not a particular smear shows abnormal cytology, i.e. the real problem lies in the evaluation of the severity of a suspected lesion. Various studies in the literature have reported on the reliability of the cervical smear as a screening test for the detection of cervical carcinoma. Sensitivity varied depending on the criteria used to define 'disease', but was always more than 80%. In all cases, specificity was high, about 99%.

Cyto-morphological examination can detect abnormal cells in a cervical smear, but it does not provide any information about the risk of progression from a non-invasive stage to an invasive process. Therefore efforts have been made to search for signs of cell changes which are characteristic for progression. Studies have been performed on cytochemical changes on the cell surface, but the techniques have not yet been tested thoroughly enough to become suitable candidates for mass screening. At present, research into DNA patterns is too complicated to be used for screening purposes. If it appears that there is a causal relationship between certain types of human papillomavirus and cervical carcinoma, the detection of such viruses in cervical smears may be of importance for tracing women with an increased risk of developing cervical carcinoma.

Chapter 2 gives an overview of the various techniques which can be used for the further diagnosis of patients with suspected cervical intraepithelial neoplasia on the basis of their cervical screening results. Cervical carcinoma can only be detected with histological examination. After histological confirmation of an epithelial abnormality, the patient receives treatment. Intraepithelial neoplasia and micro-invasive carcinoma cannot be detected macroscopically. It is therefore necessary that the tissue specimen which is sent for histological examination also carries an adequate representation of the severity of the abnormality. Unguided biopsies run a high risk of incomplete diagnosis. There is more likelihood of being able to make a full diagnosis if a biopsy is taken using a colposcope, but the degree of completeness varies from about 88% if the entire transformation zone is colposcopically visible, to about 58% if this is not the case. Removal of the entire transformation zone for histological examination provides about 98% certainty of full diagnosis. Conflicting reports have appeared in the literature about the value of endo-cervical curettage. Therefore we do not consider that it makes any important contribution to the treatment policy of patients whose cervical smear shows the presence of suspected intraepithelial neoplasia.

Chapter 3 discusses the aim of treatment for abnormal cervical epithelium, i.e. removal of this epithelium. Treatment can consist of removal (excision) or ablation (destruction) of the transformation zone which contains the abnormal epithelium. Excision can be performed by means of conisation using a bistoury or laser, or with a diathermic loop. Destruction of the surface epithelium can be achieved through heating (diathermic coagulation) or evaporation (laser vaporization) or freezing (cryocoagulation). Excision techniques have a higher risk of causing direct complications and are often more expensive than destruction techniques. Nevertheless the advantages of excision are that the technique combines diagnosis and treatment and there is less risk of underdiagnosis and undertreatment.

Chapter 4 describes the complications which may arise in association with the diagnosis and treatment of patients with suspected cervical intraepithelial neoplasia. Complications in the form of bleeding occur in about 10% to 15% of the cases. The risk of stenosis of the endocervical canal depends on the size and depth of the conus. Very few complications have been reported which affect fertility or the course of gestation.

Chapter 5 shows that the efficacy of treatment can be judged in various ways. Evaluation of the surgical margins of the conus does not appear to have any predictive value regarding the presence or absence of residual abnormal epithelium. Adjuvant endocervical curettage does not offer sufficient assurance. Colposcopic examination alone cannot exclude the presence of residual abnormal epithelium with any degree of certainty. As is also the case with the initial detection of abnormal cervical epithelium, cytological evaluation of a posttreatment cervical smear is the best way to test the efficacy of the treatment.

Chapter 6 elaborates on the reasons why we chose diathermic loop excision for the combined diagnosis and treatment of patients with suspected cervical intraepithelial neoplasia. Colposcopic examination can accurately localize the transformation zone and loop excision can remove it completely or in stages, if necessary in a number of layers.

The question formulated at the beginning of this research was:

Does diathermic loop excision of the transformation zone offer a technique which combines full diagnosis and effective treatment in women suspected of having cervical intraepithelial neoplasia on the basis of their cervical smear, without the women experiencing any long-term adverse consequences?

Chapter 7 describes the study population. All of the participants had a cervical smear with cytology suspicious of intraepithelial neoplasia. In 214 women, a biopsy was taken under colposcopic guidance and in 907 women the transformation zone was removed with a diathermic loop. The groups were well-matched for the distribution of the classification of dysplasia and age. However, the groups differed greatly regarding the visibility of the transformation zone. The group who underwent diathermic loop excision comprised a larger proportion of women whose transformation zone was difficult to visualise or could not be visualised.

Chapter 8 describes the electro-surgical principles of diathermic loop excision. The method is based on a monopolar technique and the incisions are 'blended', i.e. slight coagulation occurs with each incision, which has a haemostatic effect. Loops are available in various shapes and sizes and the choice of loop is determined by the location of the transformation zone.

Although the results are largely descriptive, where possible statistical analyses were used to compare the outcomes. These comprised the F-test (variation analysis) or the Chi-square test. A level of $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Chapter 9 gives an overview of the diagnostic results. A comparison of the adequacy of diagnosis between the colposcopically guided biopsies and diathermic-loop excision showed that diathermic loop excision produced a far more complete diagnosis than the biopsies: 98.1% versus 80.4%. (Micro-)invasive carcinoma was missed in more than 50% with the biopsies and in only 3.7% with diathermic loop excision.

Chapter 10 shows that there was limited correspondence between cytological suspicion and the histological diagnosis, but that correspondence increased as the severity of the intraepithelial neoplasia increased. Despite the differences between cytological suspicion and the ultimate histological diagnosis, an epithelial abnormality was found in 95.1% of the women whose cervical smear was suspicious of intraepithelial neoplasia.

Chapter 11 describes the results of diathermic loop excision for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. The study group comprised 907 women who underwent diathermic loop excision of the transformation zone because their cervical smear indicated the presence of cervical intraepithelial neoplasia. Cytological evaluation of the follow-up cervical smear was used as a standard. Despite the histological classification made on the basis of diathermic loop excision, the first follow-up cervical smear showed the presence of slight dysplasia in 10%

of the cases. In over 75% of these cases, the second follow-up smear was found to be normal (class 1 or 2). A follow-up result suspicious of serious dysplasia or carcinoma in situ nearly always indicated the presence of residual disease. In the group of women who were not found to have (micro-)invasive carcinoma, 82.2% were free from abnormal epithelium after one diathermic loop treatment. This percentage rose to 91.3% after a second loop excision.

Conisation or hysterectomy was the ultimate treatment form in 5.1% of the women.

Analysis of the way in which the excisions were performed showed that there was a relationship between the localisation of the transformation zone, the excision technique and the treatment result. Excision of part of the endocervical canal increased the efficacy of the treatment. In addition, we observed an individual training effect. Nearly all the surgeons performed twice as many incomplete treatments in their first twenty loop excisions as in those which followed.

Chapter 12 gives an overview of the treatment complications. The most common complication during or directly after loop excision was bleeding, but this was never serious. Only 5% of the women returned to the clinic because of bleeding during the healing phase. It was necessary to treat 39 out of these 45 cases and one had to be admitted to hospital. Seven women were treated for cervicitis during the healing phase. Clinical data showed poor mucus quality in five women with fertility problems. Diathermic loop excision did not have any demonstrable influence on 159 subsequent pregnancies.

Chapter 13 is devoted to the discussion of the research results. Diathermic loop excision produced a full diagnosis in 98% of the cases and could be applied irrespective of the visibility of the transformation zone. The treatment result depended to a large extent on the way in which excision was performed and this was determined by the localisation of the transformation zone. The best results were obtained by performing loop excision under colposcopic guidance. Loop excision can be carried out at the outpatients' clinic under local anaesthesia using multifunctional diathermic equipment. The technique offers combined diagnosis and treatment in one simple operation. Therefore, diathermic loop excision is an efficient and inexpensive technique in the treatment policy of patients who, on the basis of abnormal cervical cytology, are suspected of having cervical intraepithelial neoplasia.

Referenties

The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1989; 33:567-571.

Registratie van de cervixcarcinomen in de proefregio's Nijmegen, Rotterdam en Utrecht. Interimrapport van de Evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van Cervixcarcinoom (EVAC), december 1986.

Cone biopsy of the cervix. Editorial, *Lancet* 22 August 1981;400:402.

Incidence of cancer in the Netherlands 1989, first report of the Netherlands cancer registry. LOK, Utrecht 1990.

Ahlgren M, Ingemarsson I, Lindberg LG, Nordquist SRB. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1975; 46:135-140.

Albrechtsen R, Koch F. Prognostic accuracy of cervical cone biopsy. Prediction of complete or incomplete removal of cervical carcinoma in situ. *Dan Med Bull* 1972; 19:119.

Allen AC. Grading of carcinoma in situ of the cervix. *Cancer* 1964; 17:979.

Anderson DJM, Strachan F, Parkin DE. Cone biopsy: has endocervical sampling a role? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:668-670.

Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM. Organisation and results of the cervical screening programme in British Columbia, 1955-1985. *Br Med J* 1988; 296:975-978.

Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980; 55:546-550.

Anderson MC, Horwell DH, Broby Z. Outcome of pregnancy after laser vaporization conization. *Colpos Gynecol Las Surg* 1984; 1:35-40.

Anderson MC. Invasive carcinoma of the cervix following local destructive treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:657-663

Aurelian L, Manak MM, McKinlay M, Smith CC, Klacsmann KT, Gupta PK. "The Herpes virus hypothesis" - are Koch's postulates satisfied? *Gynecol Oncol* 1981; 12:S56-S87.

Ayre JE. Selective cytology smears for diagnosis of cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1947; 53:609-617.

Baggish MS. A comparison between laser excisional conization and laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:39-44.

Baram A, Paz GF, Peyser MR, Schachter A, Hommonai ZT. Treatment of cervical ectropion by cryosurgery: effect on cervical mucus characteristics. *Fertil Steril* 1985; 43:86-89.

Barton SE, Jenkins D, Cuzick J, Maddox PH, Edwards R, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet* 1988;652-654.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashire CJ, Chimera J, Reingold A, Monos M. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265: 472-477.

Berget A, Lenstrup C. Cervical intraepithelial neoplasia. Examination, treatment and follow-up. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40:545-552.

Berget A, Andreasson B, Bock JE, Bostofte E, Hebjorn S, Isager-Sally L, Philipsen T, Schantz A, Weber T. Outpatient treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. The CO₂ laser versus cryotherapy, a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:531-536.

Berget A, Andreasson B, Bock JE. Laser and cryo surgery for cervical intraepithelial neoplasia. A randomized trial with longterm follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:231-235.

Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit: experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *Lancet* 1990; 336:229-231.

Bistoletti P, Lidbrink P. Sexually transmitted diseases including genital papillomavirus infection in male sexual partners of woman treated for cervical intraepithelial neoplasia III by conization. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:611-613.

Boon ME, de Graaf Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol* 1989; 33:843-848.

Boon ME, de Graaf Guilloud - Gentenaar JC. Het uitstrijkje. *Coulomb Press Leyden, Leiden* 1990: 25-29.

Boonstra H. Cryosurgery in cervical intraepithelial neoplasia. A morphometric study. *Proefschrift, Groningen*, 1987.

Boulanger JCh, Vitse M, Gondry J, Thomas E., Naepels Ph. L'électroconisation du col utérin. *Rev fr Gynécol Obstét* 1989; 84:663-762.

Boyes DA. The value of a PAP smear program and suggestions for its implementation. *Cancer* 1981; 48:613-621

Brinton LA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1991; 43:581-595.

Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932;99:1670-1674

Brule AJC van den, Walboomers JMM, Du Maine M, Kenemans P, Meijer CJLM. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 48:404-408.

Buller RE, Jones WW III. Pregnancy following cervical conization. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:506-512.

Buntinx F. De afnamekwaliteit van cervixuitstrijkjes. *Proefschrift, Maastricht*, 1992.

Burger MPM. Herpesvirussen en cervixcarcinoom. Een sero-epidemiologisch onderzoek. *Proefschrift, Groningen* 1979.

Burghardt E. Über die atypische Umwandlungszone. *Geburtsh Frauenhk* 1959; 19:676-683.

Burghardt E, Holzer E. Treatment of carcinoma in situ: Evaluation of 1609 cases. *Obstet Gynecol* 1980; 55:539-545.

Buxton EJ, Luesley DM, Wade-Evans T, Jordan JA. Residual disease after cone biopsy: Completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. *Obstet Gynecol* 1987; 70:529-532.

Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:1273-1276.

Cartier R. *Practical Colposcopy*. 1977 Krager, Basel.

Cartier R. *Practical Colposcopy*. 1984 Krager, Basel.

Chanen W, Rome RM. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15-year survey. *Obstet Gynecol* 1983; 61:673-769.

Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol* 1991; 43:46-50.

Cinel A, Oselladore M, Insacco E, Minucci D. The accuracy of colposcopically directed biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; XI:433-437.

Cornelissen MTE, Van Den Tweel JG, Struyk APHB, Jebbink MF, Briët M, Van Der Noordaa J, Ter Schegget J. Localization of human papillomavirus type 16 DNA using the polymerase chain reaction in the cervix uteri of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Gen Virol* 1989; 70:2555-2562.

Creasman WT, Hinshaw WM, Clarke-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984; 63:145-149.

Davina JHM. *Cell surface characteristics and the detection of (pre)malignancy of the human uterine cervix*. Proefschrift, Nijmegen, 1984.

Enterline HT, Arvan DA, Davis RE. The predictability of residual carcinoma in situ from study of cervical cones. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 85:940-946.

Falcone T, Ferenczy A. Cervical intraepithelial neoplasia and condyloma: An analysis of diagnostic accuracy of posttreatment follow-up methods. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:260-264.

Fowler JM, Davos I, Leuchter RS, Lagasse LD. Effect of CO₂ laser conization of the uterine cervix on pathologic interpretation of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1992; 79:693-698.

Fox H, Buckley CH. Current problems in the pathology of intra-epithelial lesions of the uterine cervix. *Histopathology* 1990; 17:1-6.

Frost L. Cytobrush in evaluation of cervical dysplasia. Is cervical curettage necessary? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:645-647.

Furgyik S. Die Gonorrhö-Infektion als Risikoindikator für das Kollumkarzinom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1987; 47:320-323.

Gentile G, Formelli G, Orsoni G, Rinaldi AM, Busacchi P. Immunosuppression and human genital papillomavirus infection. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; XII:79-81.

Giacomini G, Simi U. Nomenclature for the cytodiagnosis of cervical intraepithelial lesions. *Acta Cytol* 1991; 35:483-484.

Giles JA, Walker PG, Chalk PhAF. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) by radical electrocoagulation diathermy: 5 years' experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:1089-1093.

Graaf Y van der, Vooijs GP. Screeningsonderzoek op baarmoederhalskanker. Een verslag uit de proefregio Nijmegen over de jaren 1976-1983. Instituut voor Pathologische Anatomie en Instituut voor sociale geneeskunde Nijmegen, 1985.

Grainger DA, Roberts DK, Wells MM, Horbelt DV. The value of endocervical curettage in the management of the patient with abnormal cervical cytologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:625-628.

Gunasekera PC, Phipps JH, Lewis BV. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN: a superior mode of treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:995-998.

Gundersen JH, Schauburger CW, Rowe NR. The Papanicolaou smear and the cervigram. A preliminary report. *J Reprod Med* 1988; 33:46-48.

Haan RW de, Kenemans P. Diathermic stripping of cervical lesions. *Eur J Gynecol Oncol* 1982; III:268-269.

Haan RW de, Vooys GP, Kenemans P. Diathermic stripping of cervical lesions: Diagnostic aspects. Cervical pathology and colposcopy. Proceedings of the Vth World Congress of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Tokyo, Japan, 11-14 April 1984. *Excerpta Medica Amsterdam* 1985: 411.

Haan RW de, Vooys GP, Fussenich P, Kenemans P. Diathermic stripping of cervical lesions: Therapeutic application. Cervical pathology and colposcopy. Proceedings of the Vth World Congress of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Tokyo, Japan, 11-14 April 1984. *Excerpta Medica Amsterdam* 1985: 413.

Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer* 1985; 52:669-673.

Hanselaar AGJM. DNA cytometry of cervical intraepithelial neoplasia. Proefschrift, Nijmegen, 1990.

Hanselaar AGJM, Vooijs GP, Mayall BH, Pahlplatz MMM, Van't Hof-Grootenboer AE. DNA changes in progressive cervical intraepithelial neoplasia. *Anal Cel Pathol* 1992; 4:315-324

Harris FW. Dessication as a key to understanding electrosurgery. Valleylab Inc 5920 Longbow Drive Boulder CO 80301 USA.

Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Smith PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of woman with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1980; 42:539-569.

Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW, Gore H, Soong SJ. Role of endocervical curettage in colposcopy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:403-408.

Hausen H zur. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36:794.

Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, Hoffman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:910-913.

Helmerhorst ThJM, Dijkhuizen GH, Calame JJ, Kwikkell HJ, Stolk JG. The accuracy of colposcopically directed biopsy in diagnosis of CIN. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24:221-229.

Helmerhorst ThJM. Trends in management of female lower genital intraepithelial neoplasia. Proefschrift, Amsterdam, 1988.

Hemmingson E. Outcome of third trimester pregnancies after cryotherapy of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:675-677.

Henry MJ, Stanley MW, Cruikshank S, Carson L. Association of human immunodeficiency virus-induced immunosuppression with human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:352-353.

Herbst AL. The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnosis: a note of caution. *Obstet Gynecol* 1990; 76:449-450.

Hinselman H. Verbesserung de Inspektions moglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. *Munch med Wschr* 1925: 1733.

Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:588-591.

Howell R, Hammond R, Pryse-Davies J. The histologic reliability of laser cone biopsy of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77:905-911.

Huisman WM, Wijnen JA. Colposcopy in diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Proefschrift, Rotterdam, 1987.

Husseinadeh N, Shbaro I, Wessler T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1989; 33:198-200.

Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DMD, Gradwell E, O'Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe RG. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1989; 298:707-710.

Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DMD, Gradwell E, O'Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe R. Reporting cervical intra-epithelial neoplasia (CIN): intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology* 1990; 16:371-376.

Ismail SM. Intra-epithelial lesions of the uterine cervix. *Histopathology* 1991; 18:285-288.

Jackson RJ. Basic principles of electrosurgery: A review. *Can J Surg* 1970; 13:354-361.

Jobson VW, Homesley HD. Comparison of cryosurgery and carbon dioxide laser ablation for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Colpos Gynecol Laser Surg* 1984; 1:173.

Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Doniger J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992; 79:321-327.

Keijser KGG, Kenemans P, Zanden PHThH van der, Schijf ChPT, Vooijs GP, Rolland R. Diathermy loop excision in the management of cervical intraepithelial neoplasia: Diagnosis and treatment in one procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1281-1287.

Killackey MA, Jones WB, Lewis JL. Diagnostic conization of the cervix: review of 460 consecutive cases. *Obstet Gynecol* 1986; 67:766-770.

Klinkhamer PJJM, Vooijs GP, de Haan AFJ. Intraobserver and interobserver variability in the diagnosis of epithelial abnormalities in cervical smears. *Acta Cytol* 1988; 32:794-800.

Klinkhamer PJJM, Vooijs GP, de Haan AFJ. Intraobserver and interobserver variability in the quality assessment of cervical smears. *Acta Cytol* 1989; 33:215-218.

Kolstad P, Staff A. *Atlas of Colposcopy*. 1977 Scandinavian University Books, Oslo.

Koss LG, Stewart FW, Foote FW, Jordan MJ, Bader GM, Day E. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. A long term prospective study. *Cancer* 1963; 16:1160-1211.

Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261:737-743.

Kottmeier HL. Évolution et traitement des épithéliomas. *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique* 1961; 56:821-826.

Kristensen GB, Jensen LK, Holund B. A randomized trial comparing two methods of cold knife conization with laser conization. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1009-1013.

Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, Reid R, Jenson AB, Temple GF, Lorincz AT. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: A possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:293-296.

Kwikkel HJ, Helmerhorst ThJM, Bezemer PD, Quaak MJ, Stolk JG. Laser or cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia: a randomized study to compare efficacy and side effects. *Gynecol Oncol* 1985; 22:23-31.

Kwikkel HJ, Bezemer PD, Helmerhorst ThJM, Quaak MJ, Stolk JG. Predictive value of a positive endocervical curettage in diagnosis and treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 1986; 24:162-170.

Larsson G, Gullberg B, Grundsell H. A comparison of complications of laser and cold knife conization. *Obstet Gynecol* 1983; 62:213-217.

Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:14-18.

Lent M van. *Diagnostiek en therapie van Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN III)*. Proefschrift, Leiden, 1979.

Levin ML, Kress LC, Goldstein H. Syphilis and cancer. *N Y State J Med* 1942; 1737-1745.

Link M, Knak J, Moldenhauer M. Die Bedeutung der Elektrokonisation in der Diagnostik und Therapie der Vor- und Frühformen des Zervixkarzinoms. *Zbl Gynäkol* 1981; 103:238-244.

Lopes A, Pearson SE, Mor-Yosef S, Ireland D, Monaghan JM. Is it time for reconsideration of the criteria for cone biopsy? *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1345-1347.

Lopes A, Mor-Yosef S, Pearson S, Ireland D, Monaghan JM. Is routine colposcopic assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:175-177.

Lubicz S, Ezekweche Ch, Allen A, Schiffer M. Significance of cone biopsy margins in the management of patients with cervical neoplasia. *J Reprod Med* 1984; 29:179-184.

Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, Emens JM, Jordan JA. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:158-164.

Luesley DM, Wade-Evans T, Jordan JA, Woodman CBJ. Negative cone biopsies after colposcopy and their prediction. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:895-900.

Luesley DM, Cullimore J, Redman CWE, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, Williams DR, Buxton EJ. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *Br Med J* 1990; 300:1690-1693.

Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 38:377-382.

McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64:451-458.

McIndoe GAJ, Robson MS, Tidy JA, Mason WP, Anderson MC. Laser excision rather than vaporization: the treatment of choice for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1989; 74:165-168.

Minucci D, Cinel A, Insacco E. Diathermic loop treatment for CIN and HPV lesions. A follow-up of 130 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; XII:385-393.

Moinian M, Andersch B. Does cervix conization increase the risk of complications in subsequent pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:101-103.

Monaghan JM, Kirkup W, Davis JA, Edington PT. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by colposcopically directed cryosurgery and subsequent pregnancy experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:387-392.

Moore JG, Morton DG, Applegate JW. Management of early carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81:1175.

Mor-Yosef S, Lopes A, Pearson S, Monaghan JM. Loop diathermy cone biopsy. *Obstet Gynecol* 1990; 75:884-886.

Moseley KR, Dinh TV, Hannigan EV, Dillard EA, Yandell RB. Necessity of endocervical curettage in colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:992-995.

Murdoch JB, Grimshaw RN, Monaghan JM. Loop diathermy excision of the abnormal cervical transformation zone. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1:105-111.

Myllynen L, Karjalainen O. Accuracy of the diagnosis in suspected intraepithelial neoplasia of the cervix. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73:45-49.

Nasiell K, Nasiell M, Vačlaniková V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61:609-614.

Neufeld GR. Principles and hazards of electrosurgery including laparoscopy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:705-710.

Nishimura A, Tsukamoto N, Sugimori H, Hamasaki Y, Matsuyama T, Kashimura M, Kashimura Y, Taki I. Evaluation of the colposcopically directed biopsy and the cone biopsy. *Gynecol Oncol* 1978; 6:229-235.

Ostergard DR. Prediction of clearance of cervical intraepithelial neoplasia by conization. *Obstet Gynecol* 1980; 56:77-80.

Papanicolaou GN. *J Lab & Clin Med* 1941; 26:1200.

Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193-206.

Papanicolaou GN. Survey of actualities and potentialities of exfoliative cytology in cancer diagnosis. *Ann Intern Med* 1949; 31:661-674.

Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Franceschi S, Gallotta L. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1992; 69:2276-2282.

Partington CK, Turner MJ, Soutter WP, Griffiths M, Krausz T. Laser vaporization versus laser excision conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:775-778.

Pecoraro G, Lee M, Morgan D, Defendi V. Evolution of in vitro transformation and tumorigenesis of HPV16 and HPV18 immortalized primary cervical epithelial cells. *Am J Pathol* 1991; 138:1-8.

Prendiville W. A low voltage diathermy loop for taking cervical biopsies: a qualitative comparison with punch biopsy forceps. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:773-776.

Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1054-1060.

Reagan JW, Seidemann JB, Saracusa Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. *Cancer* 1953; 6:224-235.

Richart RM. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1966; 19:1635-1638.

Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 5:748-794.

Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:386-393.

Richart RM. A modified terminology for cervical intra-epithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75:131-133.

Ritter DB, Kadish AS, Vermund SH, Romney SL, Villari D, Burk RD. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1517-1525.

Robertson AJ, Anderson JM, Swanson Beck J, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, Lessells AM, McLaren KM, Moss SM, Simpson JG, Smith GD, Tavadia HB, Walker F. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1989; 42:231-238.

Rotkin D. Adolescent coitus and cervical cancer: association of related events with increased risk. *Cancer Res* 1967; 27:603-617.

Sadoul GD, Beuret TM. Management of 633 cervical intraepithelial neoplasia by CO₂ laser: Persistent diseases and recurrences. *Lasers Surg Med* 1986; 6:110-118.

Schachter J, Hill EC, King EB, Heibron DC, Ray RM, Margolis AJ, Greenwood SA. Chlamidia Trachomatis and cervical neoplasia. *JAMA* 1982; 248:2134-2138.

Schiller W. Jodpinselung und Abschabung des Portioepithels. *Zentrabl Gynäkol* 1929; 53:1056-1064.

Schneider A, Kirchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992; 79:683-688.

Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983; 27:220-224.

Schulman H, Cavanagh D. Intraepithelial carcinoma of the cervix: The predictability of residual carcinoma in the uterus from microscopic study of the margins of the cone biopsy specimen. *Cancer* 1961; 14:796.

Shingleton HM, Gore H, Austin JM. Outpatient evaluation of patients with atypical Papanicolaou smears: Contribution of endocervical curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:122-128.

Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, Nicastrì A, Boyce J. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300-308.

Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 811-816.

Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, Pruszczyński M, Link M, Lane B, Leigh I, Schijf Ch, Vooijs GP. Keratin expression in cervical cancer. *Am J Pathol* 1992; 141:497-511.

Smedts F, Ramaekers F, Leube RE, Keijser K, Link M, Vooijs GP. Expression of keratins 1, 6, 15, 16, and 20 in normal cervical epithelium, squamous epithelium, cervical intraepithelial neoplasia and in cervical carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 142:403-412.

Soost HJ, Lange HJ, Lehman W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991; 35:8-13.

Soutter WP, Abernethy FM, Brown VA, Hill AS. Success, complications, and subsequent pregnancy outcome relative to the depth of laser treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Colpos Gynecol Las Surg* 1986; 2:35-42.

Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, Barbarini G, Maccabruni A, Carratta L, Guaschino S. Prevalence, diagnosis and treatment of lower genital neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 43:235-241.

Spirtos NM, Schlaerth JB, d'Ablaing III G, Morrow CP. A critical evaluation of the endocervical curettage. *Obstet Gynecol* 1987; 70:729-733.

Stafl A. Cervicography: A new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:815-825.

Struyk APHB. Colposcopische evaluatie bij afwijkende uitstrijk. Proefschrift, Amsterdam, 1989.

Sturmans F, Valkenburg HA, Burema L. Is screening op cervixcarcinoom wenselijk en zo ja, via algemeen bevolkingsonderzoek of onderzoek bij high-risk groepen? Ned T Geneesk 1976; 120:1197-1206.

Swan SH, Brown WL. Oral contraceptive use, sexual activity and cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1981; 290:961-965.

Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. Obstet Gynecol 1992; 79:675-682.

Tabor A, Berget A. Cold-knife and laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990; 76:633-635.

Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity, specificity, and cost analysis. Obstet Gynecol 1988; 71:229-235.

Tay SK, Jenkins D, Maddox, Campion M, Singer A. Subpopulations of Langerhaus' cells in cervical neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94:10-15.

Thomas DB, Whitehead A, Roseman D. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Br Med J 1985; 290:961-965.

Townsend DE, Ostergard DR, Mishell DR, Hirose FM. Abnormal Papanicolaou smears. Evaluation by colposcopy, biopsies and endocervical curettage. Am J Obstet Gynecol 1970; 108:429-434.

Townsend DE, Richart RM, Marks E, Nielsen J. Invasive cancer following outpatient evaluation and therapy for cervical disease. Obstet Gynecol 1981; 57:145-149.

Townsend DE, Richart RM. Cryotherapy and carbon dioxide laser management of cervical intraepithelial neoplasia: a controlled comparison. Obstet Gynecol 1983; 61:75-78.

Trimbos JB, Heintz APM, Hall EV van. Reliability of cytological follow-up after conization of the cervix; a comparison of three surgical techniques. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90:1141-1146.

Verschoof KJH. De betekenis van colposcopisch onderzoek van de portio uteri bij patienten met een verdachte of positieve portio-uitstrijk. Ned Tijdschrift Geneesk 1975; 119: 140-143.

Vet HCW de. Cytologische diagnostiek van baarmoederhalskanker; classificatiesystemen ter discussie. Ned T Geneesk 1990; 134:1435-1437.

Vooijs GP, Elias A, Graaf Y van der, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytol 1985; 29:323-328.

Vooijs GP, Elias A, Graaf Y van der, Poelen-van de Berg M. The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. Acta Cytol 1986; 30:251-257.

Vooijs GP. De advisering bij afwijkende bevindingen van cytologisch onderzoek van de cervix uteri. Ned T Geneesk 1987; 131:1662-1663.

Vooijs GP, Casparie-van Velsen IAMG, Peters FATM, Beck HLM. National registry of cervical cytologic diagnoses in the Netherlands. Acta Cytol 1989; 33:825-830.

Vooijs GP. Benign proliferative reactions, Intraepithelial Neoplasia and Invasive cancer of the uterine cervix. Comprehensive Cytopathology, M. Bibbo Ed. Philadelphia 1991: pp.153-230.

Waggoner SE, Woodworth CD, Stoler MH, Barnes WA, Delgado G, DiPaolo JA. Human cervical cells immortalized in vitro with oncogenic Human Papillomavirus DNA differentiate dysplastically in vivo. *Gynecol Oncol* 1990; 38:407-412.

Walker J, Bloss JD, Liao SY, Berman M, Bergen S, Wilczynski SP. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74:781-785.

Weber T, Obel E. Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (I). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58:529-263.

Whiteley PF, Oláh KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Experience with the low-voltage diathermy loop. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1272-1277.

Winkelstein W. Smoking and cervical cancer - current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945-957.

Wolfendale M. Cervical samplers. *Br Med J* 1991; 302:1554-1555.

Woodman CBJ, Williams D, Yates M, Tomlinson K, Ward K, Lueslu D. Indicators of effective cytologic sampling of the uterine cervix. *Lancet* 1989; ii: 88-90.

Wright TC, Richart RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37:151-164.

Wright TC, Gagnon S, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 173-178.

Wright VC. Carbon dioxide laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med* 1984; 4:145-152.

Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S, Castrén O. Cryotherapy and CO₂-laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:619-625.

Dankwoord

Dit proefschrift kwam tot stand onder leiding van Prof.Dr. R. Rolland, die ik hierbij van harte dank voor het scheppen van de noodzakelijke voorwaarden om het onderzoek te kunnen verrichten en de resultaten op schrift te stellen, en voor de stimulerende wijze waarop hij mij heeft begeleid.

Dit proefschrift zou niet zijn geschreven als Peter Kenemans en Ronald de Haan in 1980 niet de overtuiging hadden gehad, dat de diathermisch lus een belangrijk instrument zou worden in het beleid bij patiënten met een "afwijkend uitstrijkje". De tijd heeft hen in het gelijk gesteld. Mijn dank voor het leggen van het fundament voor dit proefschrift.

Niet minder overtuigd, en zo mogelijk nog enthousiaster was Nel van der Zanden. Lieve Nel, jouw betrokkenheid bij de patiënten die naar ons werden verwezen, en de overtuiging dat we met de diathermische-lusexcisie op de goede weg waren zijn een belangrijke stimulans geweest om dit proefschrift te schrijven. Het is daarmee ook jouw proefschrift.

De gegevens van dit proefschrift zijn deels afkomstig van het Laboratorium voor Cytologie en Histologie van de afdeling Pathologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, destijds onder leiding van Prof.Dr. G.P.Vooijs. Bij deze dank ik hem en zijn medewerkers voor het verstrekken van de benodigde gegevens.

Voor de belangstelling die ik van alle medewerkers van de afdeling Gynaecologie en Obstetrie bij de voorbereiding van dit proefschrift mocht ontvangen, dank ik allen hartelijk.

Charles Schijf en Roy Kruitwagen dank ik in het bijzonder voor het overnemen van mijn klinische taken, waardoor ik in alle rust dit proefschrift kon afronden.

Adviezen over en berekeningen van statistische gegevens werden verzorgd door Dr. G. Borm van de Medisch Statistische Afdeling.

Judith Abma-Hill vertaalde naar het Engels;
Marlu Ackermans-de Leeuw verzorgde de illustraties;
Willy Adank-van Gurp corrigeerde het Nederlands;
Ans Bakker maakte de tabellen;
Saskia Brand hielp bij het ontwerpen van de lay-out.

Aan allen die op enigerlei wijze betrokken waren bij het schrijven van dit proefschrift: nogmaals mijn dank voor jullie bijdrage.

Curriculum vitae

In februari 1945 te Zutphen geboren.

- | | |
|-----------|--|
| 1963 | HBS-A Geert Groote College te Deventer |
| 1966 | Staatsexamen HBS-B |
| 1974 | Artsexamen |
| 1974-1975 | "Tropenopleiding" Ziekenhuis de Tjongerschans Heerenveen |
| 1975-1976 | Waarnemingen in huisartspraktijk |
| 1976-1981 | Centraal Ziekenhuis te Maputo, Mozambique
1976-1979 afdeling Inwendige Geneeskunde
1979-1981 afdeling Gynaecologie/Obstetrie
In genoemde periode tevens docent aan het "Instituto de Ciências de Saúde"
te Maputo. In 1980/81 hoofd van de opleiding: "Agentes e Técnicos de Medicina"
en landelijk coördinator van genoemde opleiding. |
| 1982 | AGNIO afdeling Gynaecologie en Obstetrie van het St. Lambertusziekenhuis
te Helmond. |
| 1982-1985 | Opleiding tot vrouwenarts: Catharina Ziekenhuis Eindhoven;
opleider Dr. J.A.M. van Wijck |
| 1985-1987 | Vervolg opleiding tot vrouwenarts: St.Radboudziekenhuis Nijmegen;
opleider Prof.Dr. T.K.A.B.Eskes |
| 1988 | Vrouwenarts, verbonden aan de afdeling Gynaecologie en Obstetrie van het
St. Radboudziekenhuis te Nijmegen, sinds 1 april 1992 staflid met als
aandachtveld de gynaecologische oncologie. |
| 1969 | Gehuwd met Bertien Huijts |
| 1974 | Geboorte Maaïke |
| 1979 | Geboorte Luuk |

Stellingen

behorende bij het proefschrift:

"Diathermische-luxexcisie van de transformatiezone"

1

De kans op een volledige histologische diagnose bij patiënten met een cytologische verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie, is bij een diathermische-luxexcisie van de transformatiezone significant groter dan bij het nemen van bipten onder colposcopisch zicht.

(Dit proefschrift)

2

Het niet volledig zicht hebben op de transformatiezone bij colposcopisch onderzoek van patiënten met een cytologische verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie is geen contra-indicatie voor het uitvoeren van een diathermische-luxexcisie, maar vraagt aanpassing van de excisie-techniek.

(Dit proefschrift)

3

Om te voorkomen dat een (micro-)invasief carcinoom wordt gemist, dient in geval van cytologische verdenking op ernstige dysplasie of carcinoma in situ de gehele transformatiezone voor histologisch onderzoek te worden aangeboden aan de patholoog.

(Dit proefschrift)

4

Aangezien bij 95% van de patiënten met cytologische verdenking op cervicale intra-epitheliale neoplasie deze histologisch wordt bevestigd en deze patiënten daarmee in aanmerking komen voor behandeling is het gebruik van een techniek die diagnostiek en therapie combineert gerechtvaardigd.

(Dit proefschrift)

5

De diathermische-luxexcisie van de transformatiezone heeft geen invloed op de functie van de cervix wat betreft vruchtbaarheid of zwangerschapsverloop.

(Dit proefschrift)

6

Het aantal fout-negatieve uitslagen bij screening op cervixcarcinoom kan worden verminderd door kennis van de dynamiek van de transformatiezone bij degene die de cervixuitstrijk afneemt.

In een academisch ziekenhuis hoort er een evenwicht te zijn tussen wetenschappelijk geïnteresseerde clinici en klinisch geïnteresseerde wetenschappers.

Het invoeren van het concurrentieprincipe in zowel het onderwijs als de gezondheidszorg zal leiden tot veel "schone schijn", maar biedt geen enkele garantie voor een beoogde kwaliteitsverbetering of kostenbeperking.

Aangezien politiek succes zichtbaar moet worden binnen een termijn van vier jaar, zal wetenschappelijk onderzoek dat voor het aantonen van resultaten een langere tijd nodig heeft, weinig kans maken op honorering van subsidie-aanvragen.

A luta continua

Nijmegen, 7 december 1993

Bas Keijser

